

Année 1975

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

François LHOSTE

Interne des Hôpitaux de Paris

Attaché-Assistant à la Faculté de Médecine de Paris

né le 7 février 1946 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

SYSTEME β -ADRENERGIQUE
ET CONDUCTION INTRACARDIAQUE

Président : J.R. BOISSIER, Professeur

Année 1975

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

François LHOSTE

Interne des Hôpitaux de Paris

Attaché-Assistant à la Faculté de Médecine de Paris

né le 7 février 1946 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

SYSTEME β - ADRENERGIQUE
ET CONDUCTION INTRACARDIAQUE

Président : J.R. BOISSIER, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon épouse Sylviane ,

qu'elle trouve ici un peu du temps qui
lui a été pris et le témoignage de mon
amour.

A mes enfants.

A mes parents.

A mes beaux-parents.

A mon frère, à ma soeur et à tous les miens.

A mes amis, et tout particulièrement au
Docteur Charles Advenier.





A mon maître, M. le Professeur J.R. BOISSIER,

Je suis fier de m'être initié auprès de lui à la pharmacologie.

Il m'a guidé, encouragé dans cette discipline et tout particulièrement vers ses aspects les plus cliniques. Il a su créer l'enthousiasme mais sa pondération m'a permis de me maintenir dans le domaine du raisonnable.

Je souhaite qu'il veuille bien me compter parmi ses élèves et qu'il trouve ici le témoignage de mon entier attachement.

A mon cher Patron, M. le Professeur André DOMART,

Que je puisse lui dire ici combien m'est
indispensable l'exceptionnel enseignement
médical et philosophique que j'ai pu recueillir
auprès de lui.

Que je puisse lui dire aussi ma profonde gratitude
et ma respectueuse affection.

A M. le Professeur Agrégé J.F.GIUDICELLI,

J'ai trouvé à son contact la rigueur indispensable
à toute prétention scientifique.

Son enseignement bienveillant et sa volonté
de former ont été très précieux et ont sûrement
de surcroît forgé l'amitié.

A mes maîtres dans les hôpitaux,

M. le Professeur J. LEBEAU,

M. le Professeur M. ROUX,

M. le Professeur B. DUPERRAT,

M. le Docteur J. BERTHET,

M. le Professeur P. VIARS,

M. le Professeur P. Y. HATT,

M. le Professeur A. DOMART,

M. le Professeur J. CROSNIER,

M. le Professeur J. HAMBURGER,

M. le Docteur A. GERBAUX,

M. le Docteur A. BARRILLON,

M. le Professeur J. J. GALEY,

M. le Professeur M. RAPIN.

SOMMAIRE

	Page
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : Rappel bibliographique	5
Chapitre I : Le tissu conductionnel.....	7
Chapitre II : Le phénomène de conduction.....	21
Chapitre III : L'arythmogénèse	35
Chapitre IV : Les méthodes en dromologie	43
DEUXIEME PARTIE : Travaux personnels	55
Chapitre V : Isoprénaline et conduction sino-ventriculaire	57
Chapitre VI : Adrénolytiques et altération de la conduction auriculo-ventriculaire.....	63
Chapitre VII : Adrénolytiques et conduction intra-atriale	79
Chapitre VIII : Discussion générale	91
CONCLUSIONS	95

INTRODUCTION

En comparant l'activation par diverses catécholamines des récepteurs adrénergiques de différents tissus, AHLQUIST (1948) a réparti ces récepteurs en deux catégories qu'il a appelées alpha et beta.

Les récepteurs adrénergiques les plus sensibles à la noradrénaline et les moins stimulables par l'isoprénaline sont les récepteurs alpha ; à l'inverse, les plus sensibles à l'isoprénaline et les moins excitables par la noradrénaline sont les récepteurs beta.

Plus de 25 ans après, cette première classification, plusieurs fois aménagée (FURCHGOTT 1959, 1967 ; LANDS et Coll. 1967), garde une grande partie de son intérêt et permet la classification des antagonistes adrénergiques en adrénolytiques alpha et en adrénolytiques beta.

C'est en 1958 que la première substance beta adrénolytique ou inhibitrice beta adrénergique a été décrite. Il s'agit d'un dérivé dichloré de l'isoprénaline, la dichloroisoprénaline ou D.C.I. dont POWELL et SLATER (1958) démontrèrent le pouvoir bloquant spécifique et compétitif vis-à-vis de la stimulation beta-adrénergique.

Depuis, de nombreux autres inhibiteurs beta-adrénergiques ont été synthétisés puis exploités en thérapeutique. Dès 1962, BLACK et STEPHENSON démontrèrent que le blocage beta-adrénergique induisait une bradycardie et suggérèrent l'utilisation des adrénolytiques beta comme antiarythmisants.

A leur suite, de nombreux auteurs ont décrit les propriétés antiarythmisantes de divers inhibiteurs beta-adrénergiques tant à l'étage supraventriculaire que ventriculaire (ROWLANDS et Coll., 1965 ; SLOMAN et Coll., 1965 ; HARRIS, 1966 ; SCHAMROTH, 1966 ; STOCK, 1966 ; TURNER, 1966 ; SZEKELY et Coll., 1966 ; STEPHEN, 1966). Simultanément étaient découvertes et utilisées leurs propriétés anti-angoreuses (BLACK et STEPHENSON, 1962) et anti-hypertensives

(PRICHARD et GILLIAM, 1964), ces dernières n'ayant d'ailleurs toujours pas reçu aujourd'hui encore d'explications précises quant au mécanisme d'action impliqué.

Il en va de même pour les propriétés anti-arythmisantes des inhibiteurs beta-adrénergiques dont le déterminisme n'est pas entièrement élucidé (BOISSIER et Coll., 1970). Parmi les nombreuses classifications pharmacologiques proposées, celle de VAUGHAN-WILLIAMS (1970) a le mérite de distinguer au moins trois mécanismes pouvant contribuer aux effets anti-arythmisants des adrénolytiques beta. Ce sont :

- un effet stabilisant de membrane (classe I) commun à toutes les substances ayant un effet direct sur la perméabilité sélective membranaire des cellules cardiaques et qui se traduit par une réduction de la vitesse de croissance et de l'amplitude de la dépolarisation sans modification du potentiel transmembranaire diastolique et de la durée du potentiel d'action. Les principales substances de la classe I sont la quinidine, la lidocaïne et parmi les inhibiteurs beta-adrénergiques, le propranolol, l'alprénolol et l'oxprénolol, c'est-à-dire ceux qui exercent un effet anesthésique local ;
- un effet sympatholytique et/ou beta-adrénolytique (classe II) que possèdent naturellement tous les inhibiteurs beta-adrénergiques ;
- un allongement de la durée du potentiel d'action (classe III) que partagent avec l'amiodarone quelques inhibiteurs beta-adrénergiques notamment le sotalol (SINGH et VAUGHAN-WILLIAMS, 1970).

Cette classification présente toutefois quelques imperfections, puisque des substances comme le practolol, bien que non anesthésique local, exercent les mêmes effets électrophysiologiques que celles de la classe I (DOHADWALLA et Coll., 1969).

De plus, le retentissement sur les phénomènes conductionnels des différentes propriétés qui caractérisent chacune des trois classes ci-dessus énumérées n'est pas parfaitement clair. Il s'agit pourtant là d'un élément d'importance majeure quant à la correction des troubles du rythme et tout particulièrement ceux caractérisés par un mécanisme de réentrée.

Enfin, en dehors des propriétés évoquées dans la classification ci-dessus, les inhibiteurs beta-adrénergiques possèdent d'autres effets - activité intrinsèque beta-stimulante (A.I.S.), sélectivité cardiaque éventuelle - susceptibles de jouer un rôle dans leur action anti-arythmisante.

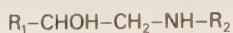
Il nous est donc apparu important de reprendre en détail l'étude des relations existant entre le système beta-adrénergique et la conduction, phénomène directement impliqué dans l'arythmogénèse.

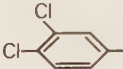
Cette conduction devait être explorée à tous les étages du myocarde grâce à une méthodologie précise in vivo qui permette d'étudier divers paramètres tant statiques que dynamiques.

Afin de mieux situer l'action des inhibiteurs beta-adrénergiques sur le phénomène de conduction, nous avons dans la première partie de notre travail rassemblé les données fondamentales concernant l'architecture du tissu conductionnel, rappelé l'organisation du phénomène de conduction et ses anomalies éventuelles dans l'arythmogénèse, réuni les méthodes disponibles à ce jour pour l'explorer, puis décrit le principe et le protocole opératoire de la technique que nous avons sélectionnée pour notre travail.

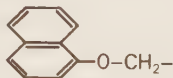
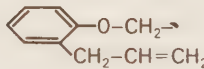
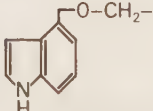
Dans une deuxième partie et afin d'étalonner notre modèle expérimental, nous avons tout d'abord étudié les effets de l'isoprénaline, stimulant beta-adrénergique par excellence.

Enfin, l'action des inhibiteurs beta-adrénergiques sur la conduction intraatriale d'une part et sinoventriculaire d'autre part a été étudiée dans le but de préciser la (ou les) propriété(s) pharmacologique(s) de chaque substance impliquée dans les phénomènes observés, propriétés pharmacologiques dont découlent directement les indications thérapeutiques éventuellement préférentielles de telle ou telle substance.

Structure chimique des principaux inhibiteurs β -adrénergiquesa) Substituant aryl en R_1

R_1	R_2	Noms
	$-CH<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	Dichloro-isoprénaline (DCI)
H_3C-SO_2-NH- 	$-CH<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	Sotalol (MJ 1999)

b) Substituant aryloxyméthyl en R_1

R_1	R_2	Noms
	$-CH<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	Propranolol
	$-CH<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	Alprénolol
	$-CH<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	Prindolol (LB 46)

c) Inhibiteurs β_1 -adrénergiques (cardiaques) sélectifs

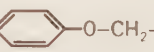
R_1	R_2	Noms
$H_3C-C(=O)-NH-$ 	$-CH<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	Practolol (ICI 50172)

Tableau I

PREMIERE PARTIE

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I

LE TISSU CONDUCTIONNEL

Au moment où la compréhension de l'arythmogénèse fait de plus en plus appel, comme nous le verrons ultérieurement, à un substratum anatomique et histo-physiologique, il nous apparaît fondamental de rappeler tout d'abord brièvement l'embryogénèse, l'histologie et l'anatomie des voies de conduction intracardiaques.

I. EMBRYOLOGIE ET HISTOLOGIE

A un stade précoce de l'embryogénèse, vers la huitième semaine, existent deux amas cellulaires différenciés de la paroi du sinus veineux.

L'un, qui est situé au pied de la veine cardinale supérieure droite (VCSD) deviendra le futur noeud sinusal (NS) de Keith et Flack ; l'autre, sis au pied de la veine cardinale supérieure gauche (VCSG) donnera naissance au noeud d'Aschoff-Tawara (NAT). (Figure 1).

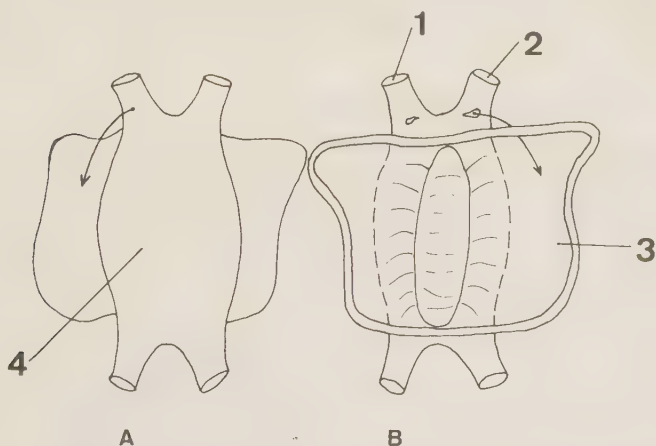


Figure 1 -- Schéma de l'oreillette primitive et du sinus veineux. — A : vue antérieure, B : vue postérieure. 1 : veine cardinale supérieure droite, 2 : veine cardinale supérieure gauche, 3 : oreillette primitive, 4 : sinus veineux.

Le développement asymétrique des oreillettes entraînera la VCSG et sa formation nodale vers le bas pour former le sinus coronaire et le NAT. A l'inverse, la VCSD et sa formation nodale resteront immobiles pour former la veine cave supérieure et le NS.

A - LE NOEUD SINUSAL.

Nettement individualisé dès la sixième ou huitième semaine, le NS se caractérise rapidement par une très importante innervation cholinergique (NAVARATNAM, 1967), puis adrénergique (FRIEDMAN, 1968, IGNANO et SHIDEMAN, 1968). Au cours des semaines qui suivent, le NS s'organise autour d'une très grosse artère centrale qui édifie une trame collagénique épaisse qui ne cessera de se développer.

Cette trame collagénique qui caractérise et compartimente le NS joue certainement un rôle fonctionnel capital dans la mesure où elle limite les contacts entre les différents amas cellulaires composant le pace-maker.

Certains auteurs signalent d'ailleurs à ce sujet l'existence d'arythmies sinusales probablement liées à des collagénoses (JAMES et Coll., 1965).

Au plan histologique, alors que les cellules du noeud sinusal de l'embryon ne diffèrent pas sensiblement les unes des autres, à maturité, au contraire, on trouve deux types cellulaires bien particuliers, les cellules P et les cellules transitionnelles.

- Les cellules P de James :

Ces cellules arrondies ou ovoïdes de 20 de diamètre environ sont habituellement groupées en amas de 5 ou 6 au centre du noeud sinusal. TRAUTWEIN et UCHIZONO (1963) ont montré en 1963 qu'elles sont le siège de l'impulsion.

- Les cellules transitionnelles :

Ces cellules ont une morphologie qui se situe entre la cellule myocardique et la cellule de Purkinje. Elles sont particulièrement riches en glycogène, contrairement aux cellules P.

Les cellules transitionnelles assurent la seule jonction entre les cellules P, siège de l'impulsion, et les cellules des faisceaux internodaux et interatriaux.

Si les liaisons entre les cellules transitionnelles et les cellules P sont de simples oppositions membranaires avec de nombreux desmosomes, les liaisons entre les cellules transitionnelles elles-mêmes et avec les cellules des voies de conduction intraatriales sont plus complexes, de type disques intercalaires (JAMES, 1970).

B - DEVELOPPEMENT EMBRYOLOGIQUE DU NAT ET DU FAISCEAU DE HIS.

Ce développement se poursuit simultanément à celui du NS et vers la huitième semaine, la structure en est également établie.

Deux théories s'affrontent.

L'une soutient l'hypothèse que le faisceau de His provient d'une progression dans le septum interventriculaire du NAT primitif (KEITH et FLACK, 1906).

L'autre, plus récente, soutient que le faisceau de His naît de la crête du septum interventriculaire et finit par rejoindre le NAT en fin de migration (ANDERSON et DMYTRYK, 1946 ; JAMES et KONDE, 1969).

Cependant, les bords du faisceau de His sont au début flous, plus ou moins réticulaires et ce n'est que secondairement que le corpuscule fibreux central va remodeler progressivement la jonction nodo-hisienne, lors de la fermeture du foramen interventriculaire.

Enfin, le développement des anneaux fibreux auriculo-ventriculaires droits et gauches va contribuer à séparer définitivement le myocarde auriculaire du ventriculaire, ne gardant pour seul point de jonction que précisément la zone auriculo-nodo-hisienne.

Sur le plan histologique, comme les cellules du NS, celles du NAT sont de deux types :

- Les cellules P y sont également présentes, essentiellement à la partie profonde.

- Les cellules transitionnelles y sont en fait les plus abondantes, formant une trame entremêlée, jouant un rôle important dans le retard de conduction nodal.

Par contre, il n'y a pas de vaisseau artériel central, et nettement moins de tissu collagène que dans le NS.

Contrairement aux cellules du NAT, ce sont exclusivement les cellules de type Purkinje qui composent le faisceau de His et ses branches, suggérant là aussi une origine embryologique différente.

II. ANATOMIE DES VOIES DE CONDUCTION CHEZ L'ADULTE.

A - LE NOEUD SINUSAL.

Centré par l'artère de Géraudel, il siège transversalement, au bord antéro-externe du pied de la veine cave supérieure.

Légèrement nacré, il est fréquemment visible sous l'épicarde auriculaire.

Selon les auteurs, ses dimensions varient quelque peu en moyenne :

- 15 mm de long,
- 5 mm de large,
- 1,5 mm d'épaisseur.

Le noeud sinusal est l'objet de phénomènes de distension et de déformation mécanique attribués pour une large part aux mouvements rythmiques de l'artère centrale du noeud sinusal qui se transmettent aux cellules automatiques.

La contraction rythmique et automatique du coeur pourrait donc être due au fait que la contraction cardiaque, déterminée par des impulsions provenant du noeud du sinus, pourrait à son tour influencer la fonction chronotrope de celui-ci, en déterminant la décharge suivante. Le noeud sinusal peut donc être considéré comme un servo-mécanisme modulé par sa très riche innervation sympathique et parasympathique (JAMES, 1973).

B - FAISCEAUX DE CONDUCTION INTERNODAUX ET INTERATRIAUX.

Depuis la découverte des noeuds de Keith et Flack et d'Aschoff-Tawara, l'existence de voies de conduction réunissant ces deux formations a été largement discutée (WENCKEBACH, 1907 ; THOREL, 1909 ; BACHMAN, 1916).

Près de 45 ans après ces premiers travaux, JAMES (1963) reprenait l'étude de ces faisceaux de conduction et a confirmé de façon irréfutable l'existence et l'individualité de trois faisceaux principaux (Figure 2).

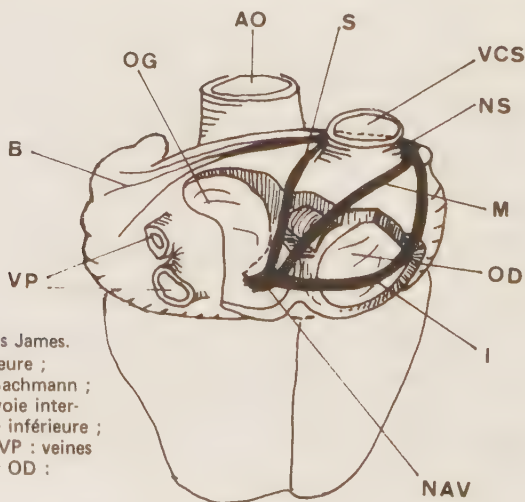


Figure 2 — Voies internodales d'après James.
 (AO : aorte ; VSC : veine cave supérieure ;
 NS : noeud sinusal ; B : faisceau de Bachmann ;
 S : voie internodale supérieure ; M : voie inter-
 nodale moyenne ; I : voie internodale inférieure ;
 NAV : noeud auriculo-ventriculaire ; VP : veines
 pulmonaires ; OG : oreillette gauche ; OD :
 oreillette droite.)

- faisceau internodal antérieur (ou supérieur) :

Ce faisceau prend son origine à l'extrémité gauche du NS, passe derrière la veine cave puis sur le toit de l'oreillette gauche. Il se divise ensuite en deux branches. L'une se dirige vers l'oreillette gauche pour former le faisceau interauriculaire décrit par BACHMANN (1916), l'autre se dirige vers le bas dans le septum interatrial pour gagner le noeud d'Aschoff-Tawara.

- faisceau internodal moyen (ou de Wenckebach) :

Cette voie provient de l'extrémité droite du sinus de Keith et Flack, contourne la veine cave supérieure jusqu'à la crête du septum interatrial puis descend vers le NAT en se mêlant aux fibres du faisceau antérieur.

- faisceau internodal postérieur (ou inférieur ou de Thorel) :

Ce faisceau prend naissance à l'extrémité droite du NS, passe en arrière de la VCS puis descend vers la partie basse du septum interauriculaire pour aboutir à la portion moyenne plexiforme du NAT.

Les fibres de ces faisceaux diffèrent sur le plan électrophysiologique des cellules musculaires banales de l'oreillette. En effet :

- leur vitesse de dépolarisation est plus rapide (WAGNER et Coll., 1966) ;

- leur vitesse de conduction est plus grande (WAGNER et Coll., 1966) ;

- elles sont plus résistantes à une élévation du potassium extracellulaire (DE MELLO et HOFFMAN, 1960 ; VASSALLE et HOFFMAN, 1965).

En dehors de ces voies désormais classiques, peuvent exister des voies aberrantes (Figure 3), reliquats embryologiques, sources de troubles du rythme récidivants. Ce sont :

1) des connections auriculo-ventriculaires latérales accessoires décrivant les différents types de faisceaux de Kent ;

2) des connections paranodales :

- fibres de James court-circuitant le NAT ;

- fibres de Mahaim activant plus rapidement une zone myocardique infra-nodale.

L'existence de ces voies aberrantes, bien que rare, est fondamentale puisqu'elle a grandement contribué à la compréhension de l'arythmogénèse par rythme réciproque. La mise hors circuit de ces voies aberrantes, qu'elle soit pharmacologique (PUECH et Coll., 1964)

ou chirurgicale (FONTAINE et Coll., 1972) suffit à stopper ou à prévenir les troubles du rythme graves dont leurs porteurs sont victimes, prouvant par là même, la relation étroite, du moins dans ces cas, entre l'architecture anatomique et l'arythmogénèse.

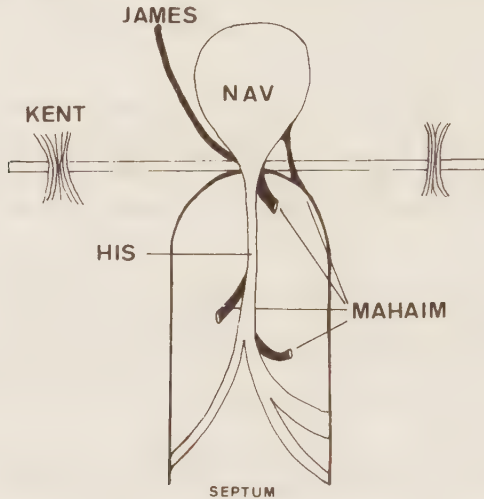


Figure 3 — Voies de conduction normales et aberrantes (NAV : noeud auriculo-ventriculaire)

C - LA RÉGION FONCTIONNELLE AURICULO-VENTRICULAIRE.

Elle se situe dans l'endocarde du triangle de Koch (1956) défini par :

- en arrière, la verticale menée du bord antérieur de l'orifice du sinus coronaire ;
- en bas, l'horizontale menée du bord supérieur de l'orifice du sinus coronaire ;
- en avant, l'insertion de la valve septale tricuspide.

La région auriculo-ventriculaire est elle-même divisée anatomiquement en trois zones (Figure 4) :

- La zone de connection :

La zone de connection et le noeud d'Aschoff-Tawara sont soumis à l'action vagale de fibres parasympathiques, alors que les zones sous-jacentes ne le sont pas.

Par ailleurs, les fibres atriales joignent le NAT à tous niveaux, supérieur, moyen ou inférieur, expliquant une différence nette dans les temps de transit auriculo-ventriculaires en fonction de la direction

du front d'activation atrial qui aborde donc plus ou moins haut le filtre nodal.

- Le noeud d'Aschoff-Tawara proprement dit.
- L'origine du tronc du faisceau de His.

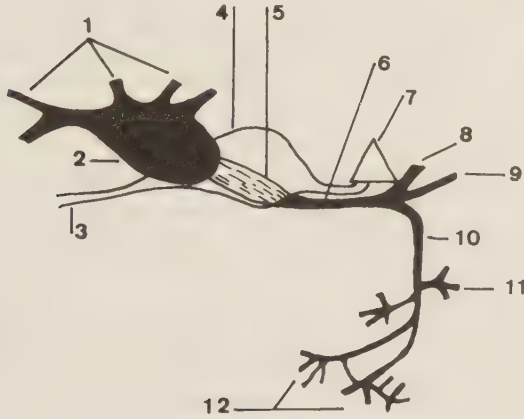


Figure 4 — Voies de conduction auriculo-ventriculaires.— 1 : connections auriculo-nodales, 2 : NAT, 3 : anneau fibreux, 4 : trigone fibreux, 5 : tronc du faisceau de His, 6 : faisceau de His, 7 : septum membraneux, 8 : faisceau postérieur de la branche gauche, 9 : faisceau antérieur de la branche gauche, 10 : branche droite, 11 : ramification pour le muscle papillaire antérieur, 12 : ramification pour le muscle papillaire postérieur.

Les voies sous-nodales sont divisées en (Figure 4) :

- tronc du faisceau de His : celui-ci se divise rapidement en deux branches principales, gauche et droite.

La branche gauche du faisceau de His se subdivise également rapidement en une hémibranche postérieure importante et une hémibranche antérieure plus grêle.

La branche droite du faisceau de His ne se subdivise pas en gros rameaux mais se distribue progressivement au ventricule droit.

Conséquences physiologiques de l'architecture auriculo-ventriculaire :

Lorsque l'impulsion physiologique quitte le noeud sinusal, elle se propage par l'intermédiaire des voies internodales vers le noeud d'Aschoff-Tawara, entraînant sur son passage la dépolarisation du myocarde auriculaire.

Des travaux récents, notamment ceux de JAMES (1971), ont montré que l'impulsion physiologique partie du noeud sinusal chemine plus vite dans la voie internodale inférieure. Parvenue la première à la zone plexiforme moyenne du noeud d'Aschoff-Tawara, l'excitation se divise en une multitude d'impulsions secondaires se contrariant les unes les autres, et dont une seule se fraiera, mais avec retard, un passage vers les voies hissiennes sous-jacentes.

Lorsque le courant d'activation auriculaire qui aura transité par les autres voies internodales, supérieures et moyennes, parviendra au noeud d'Aschoff-Tawara, il trouvera une zone plexiforme nodale déjà activée, donc en période réfractaire, et donc fermée.

Mais si, pour des raisons de fréquence de stimulation ou de modifications pharmacologiques, la voie internodale inférieure, préférentielle, est moins perméable, le courant d'activation est alors susceptible d'emprunter les autres voies internodales, expliquant pour une grande part les phénomènes de conduction supernormale intraauriculaire sur lesquels nous reviendrons.

Enfin, on ne peut manquer de souligner l'étrange analogie embryologique, histologique, anatomique, entre le noeud sinusal, avec ses voies de conduction sous-jacentes, intra-atriales, et le noeud d'Aschoff-tawara, avec ses voies de conduction sous-jacentes ventriculaires.

Analogie de structure qui ne peut manquer de soulever le problème de l'analogie des troubles du rythme qui en découlent aux deux étages auriculaire et ventriculaire :

- bloc de conduction intraatrial et intraventriculaire ;
- tachycardies par rythme réciproque intraatrial et intraventriculaire ;
- fibrillation auriculaire et ventriculaire.

III. HISTO-PHYSIOLOGIE DE LA CELLULE CARDIAQUE.

Les remarquables performances hémodynamiques du muscle cardiaque proviennent autant de l'autorythmicité et du synchronisme de l'activation des chambres contractiles que de ses propriétés contractiles.

Ces diverses fonctions rendent compte du travail coordonné des différentes populations cellulaires au sein du myocarde.

Les cellules contractiles qui assurent le travail mécanique forment l'immense majorité du muscle cardiaque auriculaire et ventriculaire.

Cependant, leur activité est coordonnée et régulée par le très petit nombre des cellules spécialisées du tissu nodal, c'est-à-dire l'ensemble des formations, noeud sinusal, noeud atrio-ventriculaire, faisceau de His et ses branches, Purkinje distal. Ces structures assurent d'une part l'automatisme cardiaque mais aussi la propagation rapide du courant d'activation. Le métabolisme de chacun de ces différents types de cellules doit leur permettre de remplir une double fonction. D'une part, assurer un niveau énergétique suffisant à une survie propre, et d'autre part, permettre un travail spécifique homogène.

La rupture de cette homogénéité à un niveau quelconque brise un équilibre précaire et pourtant durable.

Par conséquent, les phénomènes de conduction ne peuvent être dissociés des données histologiques et de leurs conséquences métaboliques. Autant d'éléments, de récepteurs sur lesquels peuvent agir les substances médicamenteuses.

A - RAPPEL DE L'ARCHITECTURE GENERALE D'UNE CELLULE CARDIAQUE.

1) La membrane.

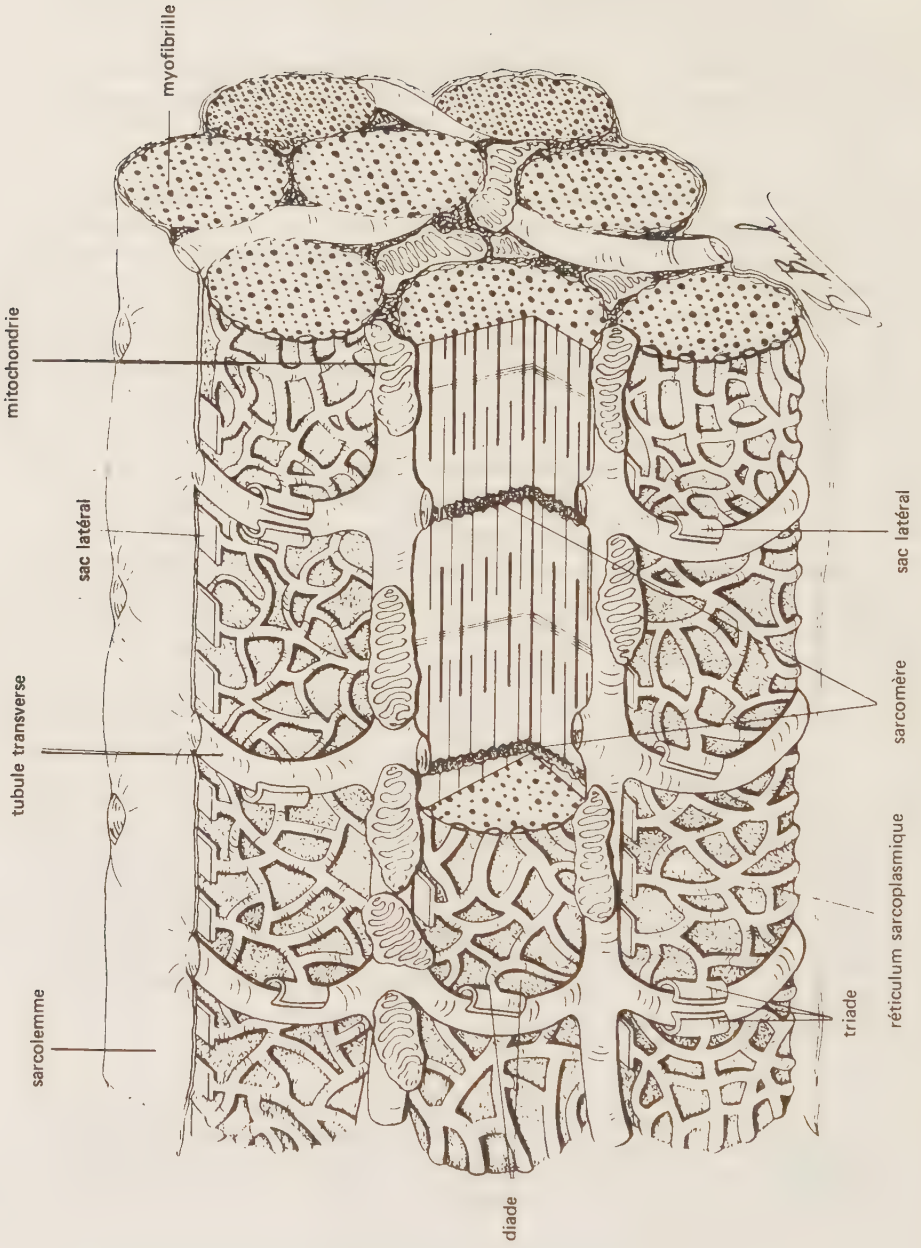
La membrane de la cellule cardiaque est une structure complexe, anatomiquement et fonctionnellement. Barrière entre les milieux extra- et intra-cellulaires, elle est le siège de l'activation, source de la contraction et de la conduction. Au niveau des cellules contractiles, cette membrane s'invagine en profondeur dans le cytoplasme. Ainsi est créé un système tubulaire transverse portant les informations membranaires, notamment l'excitation, jusqu'au coeur de la cellule, au sein des myofibrilles.

2) Le sarcomère.

On désigne sous ce nom les unités contractiles de la cellule cardiaque. Le couplage excitation-contraction est assuré par la concentration in situ en ions calcium, elle-même sous l'étroite dépendance des flux transmembranaires.

3) Le réticulum sarcoplasmique (R.S.).

Il s'agit d'un système complexe de micro-tubules enlaçant à la manière d'un filet les unités contractiles du sarcomère.



Au niveau des tubes transverses, le réticulum sarcoplasmique émet des prolongements, ou sacs latéraux qui les enveloppent.

Les tubules du R.S. pompent activement le calcium ionisé contre un gradient de concentration. Lors de la contraction, déclenchée par une élévation du Ca ionisé au contact du sarcomère, le R.S. capte rapidement les ions calcium désactivant alors le processus de contraction. Le R.S. peut donc être considéré comme responsable par l'intermédiaire de sa pompe calcique, de la relaxation du sarcomère.

4) Le noyau.

Dépositaire comme dans toute cellule de l'information génétique, le noyau de la cellule cardiaque module avec le réticulum endoplasmique la synthèse de novo des protéines et enzymes cellulaires.

5) Les mitochondries.

Particulièrement abondantes dans la cellule cardiaque, les mitochondries jouent un rôle majeur dans son métabolisme. En leur sein se trouvent les enzymes nécessaires à la phosphorylation oxydative, source des composés riches en énergie nécessaires à la contraction comme à la conduction. Cette production d'énergie est elle-même pour une part calcium-dépendante, expliquant la pénétration active de cet ion à l'intérieur des mitochondries.

Les différents organelles décrits ici sont répartis de façon variable selon le type de cellule cardiaque étudiée, rendant compte de distinctions histologiques mais aussi et surtout métaboliques.

B - LA CELLULE MUSCULAIRE ATRIALE.

La cellule musculaire atriale est grossièrement ovale (6 à 8 μ de large sur 20 à 30 μ de long). Elle n'est qu'exceptionnellement ramifiée, contrairement à son homologue ventriculaire.

Juxtaposées par groupes de 2 à 3 cellules, les cellules atriales ne présentent que rarement des jonctions intermembranaires. Ces jonctions forment alors soit des pontages type desmosomes isolés, soit associés à des "nexus junction" constituant alors de véritables disques intercalaires. Les pontages membranaires ainsi constitués permettent au courant d'activation d'être propagé très rapidement. Au niveau atrial, ces liaisons sont constituées soit à l'extrémité de la cellule, soit latéralement (LEGATO, 1973), permettant à la conduction de se faire soit longitudinalement soit latéralement au gré des dispositions anatomiques.

D'autre part, les faisceaux de cellules atriales sont séparés par des flots de collagène neutre sur le plan électrophysiologique.

Il existe enfin au sein de l'endocarde atrial des faisceaux de cellules extrêmement proches du Purkinje ventriculaire et assurant donc une conduction rapide préférentielle.

Cependant, on conçoit que lors d'une défaillance des circuits rapides précédemment décrits, la propagation se fasse en épicaudique de façon multidirectionnelle dans un tissu en mosaïque. Ainsi explique-t-on la fréquence d'apparition de microcircuits de réentrée responsables d'arythmies auriculaires, notamment les fibrillations auriculaires.

C - LA CELLULE DE PURKINJE.

Le système de conduction spécialisé chargé d'activer quasi simultanément les cavités actives du myocarde est constitué de cellules de Purkinje.

Ces cellules de grande taille ont un diamètre souvent supérieur à 50μ . Elles sont groupées en faisceaux de taille variable, possèdent un système de connexion longitudinal très important avec un nombre considérable de disques intercalaires. Serrées dans un même faisceau, les membranes pariétales sont également au contact les unes des autres, assurant une conduction homogène.

La grande vitesse de conduction de ces fibres qui en est la caractéristique principale est imputée soit au très grand nombre de connexions directes, soit au grand diamètre des cellules elles-mêmes. D'autre part, la capacitance de ces membranes est particulièrement élevée si on les compare à celle des autres cellules myocardiennes.

Enfin, la résistance membranaire de ces cellules est très faible, de l'ordre du tiers de celle des autres cellules cardiaques, peut-être en raison de l'existence dans ce type de cellule d'un système tubulaire transverse à composition hétérogène.

Quoiqu'il en soit, la cellule de Purkinje, lors de son activation, décharge une haute capacité dans une faible résistance. Le quantum électrique ainsi transmis est donc important, expliquant peut-être l'absence de décrémentation dans la conduction purjinko-purkinjienne physiologique.

D - LA CELLULE MUSCULAIRE VENTRICULAIRE.

La cellule active du myocarde ventriculaire est une cellule étroite de 8 à 12 μ , longue de 30 à 40 μ , ramifiée et connectée à ses semblables par ses deux extrémités. Ces connections distales se font par l'intermédiaire de disques intercalaires de très faible résistance qui permettent une conduction longitudinale facile. A l'inverse, les contacts latéraux sont très rares. Le collagène de soutien est très peu abondant. Le réseau tubulaire transverse y est particulièrement important. Les mitochondries y sont très abondantes, de même que des organelles chargées en catécholamines.

Les réserves en glycogène, par contre, sont moins abondantes que dans le Purkinje (LEGATO, 1973b).

La comparaison de ces trois types de cellules met en évidence des différences ultrastructurales et par voie de conséquence, métaboliques, que nous résumerons dans le tableau II, emprunté pour une large part à l'ouvrage de LEGATO (1973c) (voir au verso).

Il apparaît donc que les caractéristiques histophysiologiques des cellules de Purkinje diffèrent nettement de celles des cellules contractiles.

Le nombre des mitochondries notamment y est moindre, mais surtout le système tubulaire transverse inexistant.

Siège du métabolisme aérobie de la cellule, la mitochondrie produit l'ATP nécessaire au fonctionnement des mécanismes cellulaires actifs, en particulier au niveau du Purkinje, des pompes ioniques.

L'utilisation de cet ATP par les mécanismes actifs consommant de l'énergie est directement liée à l'incorporation intracellulaire du calcium (FLECKENSTEIN, 1971). Or, il semble bien que, d'une part, le système tubulaire transverse, inexistant dans le Purkinje, et d'autre part, les mitochondries en nombre réduit jouent un rôle majeur dans l'influx de calcium intracellulaire.

On conçoit donc d'emblée la sensibilité toute particulière de la cellule de Purkinje aux variations des apports intracellulaires de calcium.

Tableau II

Caractéristiques	Cellule atriale	Cellule ventriculaire	Cellule de Purkinje
Dimensions	ovale (6 à 8μ x 20μ)	allongée (15 à 20μ de large x 100μ)	large : 35 à 40μ de diamètre.
Mitochondries	Moyennement abondantes	très abondantes	moyennement abondante
Glycogène	présent	présent	très abondant
Granules	granules atriaux de composition inconnue	corps résiduels très riches en catécholamines	
Système tubulaire transverse	absent	abondant	absent
Connections intercellulaires par disques intercalaires spécialisés	disques peu nombreux disposés à l'extrémité ou latéralement	disques nombreux uniquement disposés à l'extrémité des cellules	disques extrêmement nombreux et de grande surface disposés à l'extrémité des cellules.
Connections intercellulaires par juxtaposition membranaire latérale	principal type de liaison	rare	abondant
Capacité membranaire		$0,81\mu$ Farad/m ²	élevée : 12, 8μ Farad/m ²
Résistance membranaire		$9\ 100\Omega$ /cm ²	faible : 1 200-1 700 Ω /cm ²
Vitesse de conduction		1 mètre/sec.	élevée : 4 mètres/sec.

Chapitre II

LE PHENOMENE DE CONDUCTION

I. LE POTENTIEL D'ACTION.

La cellule cardiaque, comme toute cellule vivante, est polarisée, négativement en dedans, positivement à la face externe de sa membrane. Cette polarité membranaire est due à chaque instant à la résultante de mouvements ioniques opposés. Les uns, passifs, suivent leurs gradients électrochimiques et sont modulés par la perméabilité membranaire, les autres, actifs, dépendent, eux, du niveau métabolique et énergétique de la cellule.

Ainsi, à l'état basal, la cellule cardiaque maintient-elle, grâce à cet équilibre entre courants entrants et sortants, une différence de potentiel de part et d'autre de sa membrane. Toute variation dans les transferts de charges ioniques actifs ou passifs induit une modification de l'équilibre dont dépend finalement l'état de polarisation ou de dépolarisation cellulaire.

A - LA DEPOLARISATION ET LA REPOLARISATION.

Lorsque la membrane est stimulée, il se produit à son niveau une séquence de variations dans la perméabilité aux ions dépendant à la fois de la qualité et de la quantité des flux, autant que du potentiel transmembranaire.

Cette séquence de transferts ioniques passifs qui voit se succéder dépolarisation puis repolarisation dure environ 300 milli-secondes, et se trouve à la base du potentiel d'action proprement dit.

Chaque ion, en migrant, produit une variation de potentiel dépendant et de sa nature et de sa charge propre. De ce fait, chaque ion transféré modifie pour son propre compte son gradient électrochimique et la perméabilité membranaire le concernant, en les diminuant.

La dépolarisation membranaire se déclenche lorsque les courants ioniques entrants deviennent supérieurs aux courants sortants.

Les phénomènes inverses se déroulent pendant la repolarisation. Mais si la séquence du potentiel d'action est essentiellement passive, elle dépend étroitement des phénomènes actifs, seuls capables d'entretenir et de reconstituer les gradients électrochimiques propres à chaque ion et nécessaires pour une seconde dépolarisation.

Si l'on considère les seuls mouvements passifs, les charges électriques ou courants migrent selon la loi d'Ohm :

$$V = RI \quad \text{ou} \quad I = \frac{V}{R}$$

L'inverse de la résistance, $1/R$, est appelée conductance, ou g. g représente donc la perméabilité membranaire. Ainsi, la loi d'Ohm peut s'écrire :

$$I = gV$$

La conductance membranaire est un des facteurs limitants principaux des mouvements ioniques. Lorsqu'elle tend vers 0, toute dépolarisation ou repolarisation devient impossible, quel que soit par ailleurs le niveau métabolique de la cellule sous-jacente.

Si l'on considère par exemple le courant engendré par la migration du Na, on peut écrire :

$$I_{Na} = g_{Na} \cdot V_{Na} \quad \text{où : } g_{Na} \text{ est la conductance pour le Na,}$$

V_{Na} la différence de potentiel pour l'ion Na^+ .

Ainsi est défini un potentiel d'équilibre pour chaque ion : E. L'équation de Nernst permet de le calculer.

$$E = \frac{RT}{F} \cdot n \cdot \frac{C_2}{C_1}$$

R = constante des gaz parfaits

T = température absolue

F = charge faradique par gramme équivalent de l'ion considéré

$\frac{C_2}{C_1}$ = rapport des concentrations intra- et extracellulaires de l'ion considéré.

Cette différence de potentiel E dépend du métabolisme cellulaire qui établit le gradient C_2/C_1 .

Le potentiel d'équilibre E représente la valeur du potentiel de membrane qui équilibre exactement la tendance qu'a un ion de traverser cette membrane, sous l'effet du seul gradient électrochimique, créé par la différence de concentration pour cet ion de part et d'autre de celle-ci.

Ainsi, le potentiel d'équilibre est-il le potentiel pour lequel le courant transmembranaire est nul. E_{Na} pour le Na ; E_K pour le potassium, par exemple. En d'autres termes, si E_m ou potentiel de membrane est égal à E_{Na} , I_{Na} est égal à 0.

Le potentiel VNa de la loi d'Ohm responsable du mouvement sodique ou driving force pour le sodium est précisément égal à la différence, à chaque instant, entre Em et E Na :

$$VNa = Em - E Na$$

d'où :

$$I Na = g Na . (Em - E Na)$$

Au cours du P.A. cardiaque, autant de conductances que d'ions impliqués sont mises en jeu simultanément ou successivement.

B - SEQUENCE DES CONDUCTANCES ET DES MOUVEMENTS IONIQUES D'UNE CELLULE CARDIAQUE NORMALE.

Cette séquence est la suivante (Figures 6 et 7) :

1) Phase 0 du P.A. :

a) une dépolarisation membranaire due à une activation extrinsèque ou intrinsèque supérieure au seuil liminaire entraîne une augmentation brusque mais transitoire de g Na.

Cette perméabilité au sodium ou g Na brusquement augmentée provoque un courant entrant de sodium responsable de la dépolarisation initiale du P.A. (phase 0) (WEIDMANN, 1955 ; DECK et TRAUTWEIN, 1964).

Cette activation de g Na bloquée par la tétródotoxine TTX (DUDEL et Coll., 1967) est suivie d'une inactivation secondaire brutale également mais probablement incomplète comme le suggère une participation sodique au plateau de dépolarisation de la phase 2 (CARMELIET et VEREECHER, 1969).

b) Simultanément à cette dépolarisation membranaire initiale s'établit une diminution de conductance pour le potassium (CORABOEUF et Coll., 1958). Cette composante de conductance potassique ou gK (NOBLE, 1962) désignée sous le nom de rectification anormale minimise l'augmentation de courant potassique sortant donc repolarisant qu'aurait normalement entraîné l'augmentation de driving force pour le potassium résultant de la dépolarisation même. Ainsi cette diminution de gK contribue-t-elle à maintenir la dépolarisation membranaire.

2) Phase 1 :

Un courant sortant dû à une augmentation de la conductance au chlore gCl est responsable d'une partie de la repolarisation initiale (HAUSWIRTH, 1972).

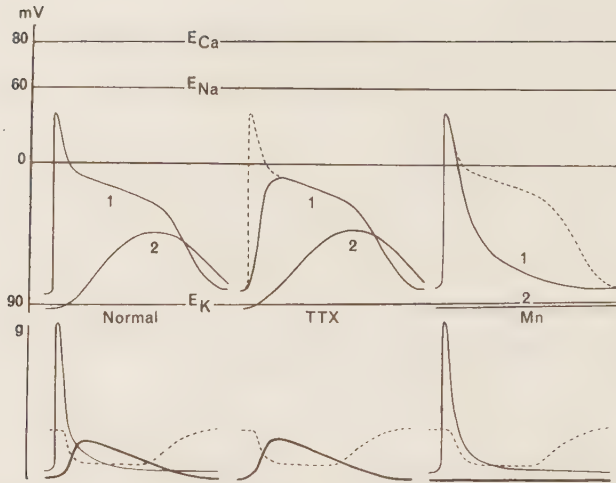


Figure 6 — Décours schématique des potentiels d'action cellulaires cardiaques (1) et de la contraction (2) en milieu normal (à gauche), en présence de tétrotoxine (TTX), substance bloquant l'augmentation de g_{Na} rapide (au centre) et de manganèse (Mn), substance bloquant l'augmentation de g_{Ca-Na} (à droite). Au-dessous : décours des conductances ioniques correspondantes : g_{Na} rapide (trait fin), g_{Ca-Na} (trait épais), g_K (pointillés).
 E_K , E_{Na} , E_{Ca} : potentiels d'équilibre pour le potassium, le sodium et le calcium.
 (Coraboeuf, 1971)

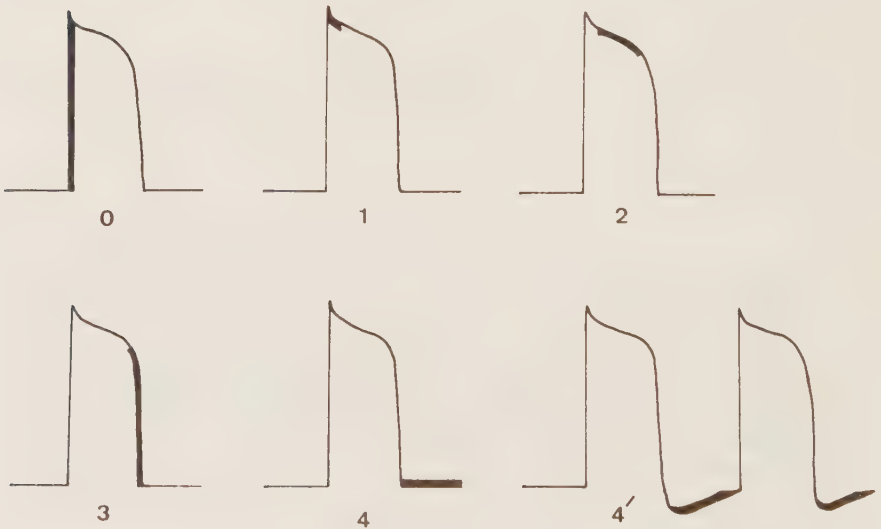


Figure 7 -- Potentiel d'action et mouvements ioniques.— 0 : phase 0, dépolarisation rapide ; 1 : phase 1, ébauche chlorée de repolarisation ; 2 : phase 2, plateau de dépolarisation calcico-sodique ; 3 : phase 3, repolarisation passive par efflux de potassium ; 4 : phase 4, mise en jeu de la pompe sodium potassium ; 4' : phase 4 pour une cellule de type nodale.
 (∇ g_K $\nearrow$ g_{Na} pertes de Cl^-) ou pente de dépolarisation diastolique lente.

3) Phase 2 :

L'existence d'un courant entrant de calcium est responsable de la phase en plateau du P.A. (phase 2). La conductance calcique g_{Ca} qui en est responsable est insensible à la TTX (ROUGIER et Coll., 1969), mais par contre bloquée par d'autres ions bivalents Mn, Ni, Co ou des substances comme le vérapamil. A l'inverse, cette conductance est activée par l'adrénaline et l'isoprénaline apportant davantage d'ions calciques pour le couplage excitation-contraction (courant calcico-sodique - canal lent).

4) Phase 3 :

a) La repolarisation terminale du P.A. est essentiellement due à l'augmentation d'une conductance potassique composante g_{K2} entraînant l'apparition d'un courant potassique sortant (phase 3). Rectification retardée.

b) A la fin de cette repolarisation passive, la cellule est riche en sodium, pauvre en potassium, bien que son potentiel membranaire soit revenu à l'état basal. Un système actif est alors mis en jeu, représenté essentiellement par la "pompe" à sodium. Cette "pompe" activée par l'augmentation du sodium intracellulaire extrude les ions sodium contre du potassium.

Ainsi est restauré le gradient électrochimique des différents ions sans modification du niveau du potentiel membranaire au repos (phase 4).

Quatre facteurs essentiellement contrôlent cette "pompe" à sodium :

- le changement du potentiel de membrane par rapport à l'état basal,
- la diminution du calcium intramembranaire,
- l'augmentation du sodium intracellulaire,
- l'augmentation du potassium à la face externe de la membrane.

c) Le principe d'une pompe électrogène indépendante de la "pompe" à sodium transportant vers l'intérieur des cellules des ions potassium a été récemment proposé. Dans les conditions basales, une grande partie du flux passif sortant de potassium dû à une perméabilité dominante aux ions potassium pendant la phase 4 serait compensée par ce transport actif.

Le raccourcissement du potentiel d'action observé sous l'action des inhibiteurs du métabolisme s'expliquerait alors par l'augmentation du courant potassique sortant dû au blocage de cette pompe active donc consommant de l'énergie (HAAS et Coll., 1970).

C - SEQUENCE DES CONDUCTANCES ET MOUVEMENTS IONIQUES DANS UNE CELLULE DE TISSU NODAL.

Le tissu nodal présente vis-à-vis de la cellule cardiaque normale quelques particularités quant à la séquence ionique (Fig.8) :

1) La faible vitesse de la phase ascendante 0 du P.A. y suggère l'absence de mise en jeu d'une g_{Na} rapide. Cette hypothèse est confirmée par l'insensibilité à la TTX (LENFANT et Coll., 1968) contrairement à la fibre musculaire (YAMAGISHI et SANO, 1966).

2) La phase 4 y est également différente dans la mesure où l'on y voit se développer une dépolarisation diastolique lente diminuant la différence de potentiel de membrane jusqu'au seuil d'activation de la g_{Na} responsable de la dépolarisation rapide.

Cette dépolarisation diastolique lente est due essentiellement à la conjugaison de trois facteurs :

- diminution de la g_K ,
- augmentation secondaire de la g_{Na} ,
- augmentation de la g_{Cl} , s'opposant dans une faible mesure aux conséquences des variations simultanées de g_K et g_{Na} .

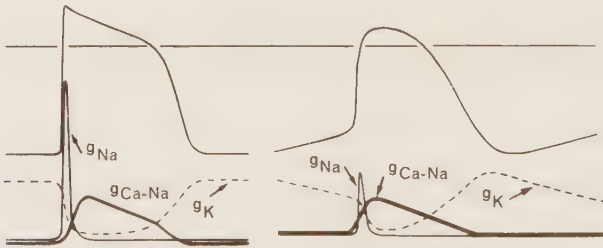


Figure 8 — Représentation schématique des potentiels d'action d'une cellule non automatique (à gauche) et automatique (à droite) et du décours des conductances correspondantes. Les cellules automatiques présentent une dépolarisation lente diastolique due essentiellement à une diminution de g_K ; leur potentiel d'action présente une phase ascendante moins ample et moins rapide que celui des cellules silencieuses, du fait de l'inactivation partielle de la g_{Na} rapide et dans certains cas de l'inexistence de cette dernière (Coraboeuf, 1971).

Ainsi, les phénomènes électriques cellulaires sont-ils sous la dépendance d'un double système :

- système actif lié au métabolisme cellulaire et dont dépendent les gradients électrochimiques ;
- système passif lié aux conductances membranaires, ces deux systèmes étant d'ailleurs étroitement liés, et interdépendants l'un de l'autre, d'où deux voies d'abord pharmacologique possibles, avec impact sur le métabolisme et/ou sur les conductances membranaires.

II. PROPAGATION DE L'ACTIVATION

Le phénomène de conduction se développe physiologiquement au niveau du tissu nodal. Une conduction harmonieuse au niveau de ce tissu spécialisé permet l'activation séquentielle des masses musculaires qui composent les différentes chambres de chasse auriculaires et ventriculaires.

Accélérée ou ralentie suivant les étages, la conduction physiologique, bien qu'harmonieuse, n'est pas uniforme. Ainsi est-elle tributaire de chacune des cellules qui composent les grandes voies d'activation et de conduction.

Nous envisagerons donc successivement le phénomène à l'échelle mono-cellulaire, puis à celle du coeur entier.

A - ECHELLE MONO-CELLULAIRE.

1) Selon une loi générale en électro-physiologie, la vitesse de conduction m/sec. au niveau d'une membrane dépend directement de la vitesse de dépolarisation de cette membrane.

WEIDMANN (1955) le premier, reprenant au niveau du tissu nodal les travaux d'HODGKIN et HUXLEY (1952), avait démontré la relation existant entre la vitesse de dépolarisation membranaire et la différence de potentiel transmembranaire immédiatement avant l'excitation, c'est-à-dire au repos.

Ce travail fondamental réalisé sur des fibres de Purkinje a pu être effectué grâce à la méthode du voltage Clamp.

Cette méthode consiste à établir une différence de potentiel transmembranaire déterminée au moyen d'un générateur à contre-réaction délivrant à la membrane autant d'électrons que celle-ci en perd lors de cette dépolarisation contrôlée. Cette ddp de membrane étant fixée à un niveau donné pendant 50 à 100 msec., une dépolarisation brutale est alors délivrée, par un stimulus supraliminaire bref. On peut ainsi étudier l'évolution de la vitesse de dépolarisation dV/dt en fonction du niveau de la ddp imposée avant l'excitation. Cette évolution est illustrée par la courbe sinusoïdale de Weidmann (Figure 9, au verso).

Ainsi, la vitesse de dépolarisation est-elle maximale (570 V/sec.) pour des ddp supérieures à 90 mV, réduite de moitié pour 71 mV et nulle à 60 mV.

Par ailleurs, WEIDMANN a démontré que cette vitesse de dépolarisation était sodium-dépendante, puisque directement liée à celle du courant transmembranaire sodique passif.

La vitesse d'incorporation passive du Na dépend donc du gradient électrique membranaire de la cellule.

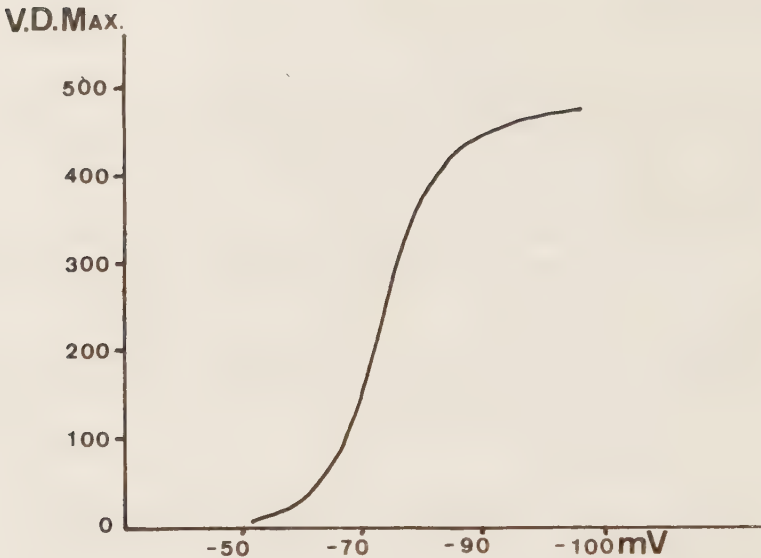


Figure 9 — Relation unissant le niveau du potentiel de membrane à la vitesse de dépolarisation maximale (VD max.) de la phase 0 du potentiel d'action.

Or, ainsi que l'ont démontré FABIATO et CORABOEUF (1969), cette ddp de membrane, facteur déterminant de la vitesse de dépolarisation membranaire, qui dépend du gradient électrochimique de part et d'autre de celle-ci, est directement liée à l'activité métabolique de cette cellule.

Lors d'une diminution d'activité métabolique donc, quelle qu'en soit la cause : dégénérescence, anoxie, intoxication médicamenteuse, il se produit une diminution de la ddp de membrane au repos avec par voie de conséquence diminution de la vitesse de dépolarisation lors de l'activation.

A l'inverse, une hyperactivité métabolique accélère la conduction en augmentant la ddp de membrane diastolique.

Par conséquent, la vitesse de conduction au niveau des cellules cardiaques est liée à la ddp de membrane au moment de l'activation.

Ainsi, lorsque la membrane cellulaire présente une ddp peu élevée, à plus forte raison positive, la vitesse de conduction peut-elle être très faible, voire nulle.

Cette constatation à l'échelle monocellulaire conduit à définir une relation entre excitabilité cellulaire et conduction ou encore entre période réfractaire et conduction.

2) Périodes réfractaires.

On entend par période réfractaire les délais d'inexcitabilité ou d'hypoexcitabilité qui succèdent à la dépolarisation membranaire. Ainsi distingue-t-on :

a) la période réfractaire absolue PRA.

Cette PRA représente la zone temporelle qui succède au premier moyen de la dépolarisation et en deçà de laquelle il est impossible d'obtenir une nouvelle dépolarisation.

La membrane lors de cette PRA est en effet inexcitable, la repolarisation étant loin d'être complète, et la ddp transmembranaire très faible.

b) la période réfractaire effective PRE.

Cette PRE succède à la PRA.

Au cours de cette période où la repolarisation est encore incomplète, la ddp de membrane bien que plus élevée que précédemment, est encore insuffisante pour permettre des réponses propagées. Les dépolarisations restent purement locales, allongeant d'autant, si elles sont engendrées, le délai de non propagation. La fin de cette période réfractaire marque l'apparition des premières réponses propagées.

c) la période réfractaire totale PRT.

Cette période qui succède à la PRE voit sa ddp de membrane augmenter progressivement pour atteindre son maximum lors de la repolarisation complète.

La fin de cette PRT marque la récupération d'une vitesse de dépolarisation maximale.

B - ECHELLE GLOBALE DU COEUR.

Physiologiquement chaque cellule transmet donc le courant d'activation à sa voisine à une vitesse constante tant que les ddp de membrane sont égales.

C'est par le jeu des ddp de membrane que s'effectue en grande partie la modulation de la vitesse de propagation du courant d'activation nécessaire à l'harmonie de l'activité mécanique.

Ainsi, au niveau du noeud d'Aschoff-Tawara, le potentiel de membrane est faible - 80 mV au lieu de 90 mV - expliquant le ralentissement de la vitesse de conduction à son niveau.

Ces modulations, liées au niveau métabolique de chaque étage, réalisent donc une hiérarchie de la conduction immuable mais cependant très fragile (Figure 10).

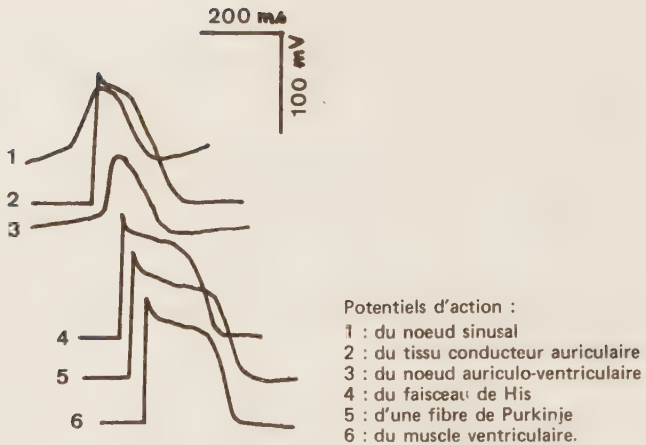


Figure 10 — Séquence d'activation du coeur.

Que s'installe à un niveau précis une diminution du potentiel de membrane (ou une dépolarisation partielle diffuse), et c'est le bloc fonctionnel ou définitif de la ddp qui apparaît.

En cas d'altération globale, par un facteur métabolique ou médicamenteux, c'est le niveau le moins polarisé déjà qui sera le plus touché.

C'est donc la zone auriculo-ventriculaire qui sera la plus déprimée avec le risque majeur de BAV de degré variable.

III. LES ANOMALIES DE LA CONDUCTION.

La conduction peut donc être interrompu ou anormalement retardée à un étage quelconque des voies spécialisées.

Si le bloc complet correspond habituellement à une lésion organique définitive et ne présente que peu ou pas d'intérêt physiologique ou pharmacologique, à l'inverse, les blocs fonctionnels ou les retards anormaux de conduction jouent un rôle de premier plan car, facteurs de désynchronisation, ils sont très souvent impliqués dans la genèse des troubles du rythme;

Ainsi que nous l'avons vu, la vitesse de conduction est étroitement liée au potentiel de membrane de la cellule, juste avant l'excitation.

Or, ce potentiel de membrane peut être déprimé au moment de l'activation pour plusieurs raisons (Figure 11).

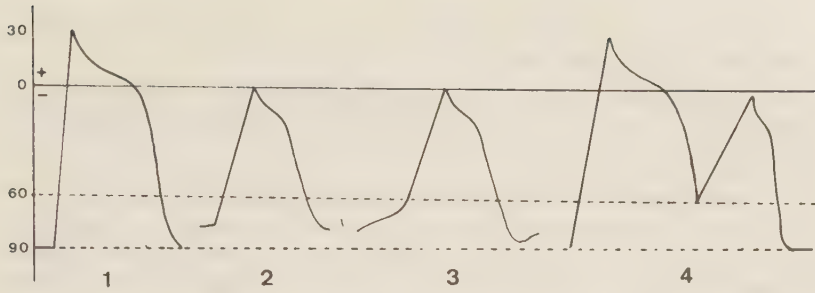


Figure 11 — Facteurs modifiant la vitesse de dépolarisation maximale, donc la vitesse de conduction. — 1 : P.A. normal ; 2 : réduction par dépolarisation partielle (A) ; 3 : réduction par activation pendant la dépolarisation diastolique lente (B) ; 4 : réduction par activation lors d'une repolarisation incomplète (C).

A - LORS D'UNE DEPOLARISATION DIASTOLIQUE PARTIELLE.

Cette situation s'observe lors de toute souffrance cellulaire aboutissant à une déplétion énergétique qui réduira le rapport des électrolytes intra et entracellulaires dont dépend la ddp de la membrane.

Les catécholamines et tout particulièrement l'isoprénaline sont susceptibles, en restaurant un potentiel de membrane plus négatif, d'améliorer la vitesse conductionnelle.

B - LORS D'UNE STIMULATION EN DEPOLARISATION DIASTOLIQUE LENTE.

En effet, une excitation survenant sur la pente de dépolarisation diastolique lente, phénomène physiologique responsable de l'automatisme des fibres nodales, trouve la cellule dans un état analogue à celui produit par une dépolarisation partielle et de ce fait, la vitesse de dépolarisation maximale se trouve également réduite.

C - LORS D'UNE STIMULATION AU COURS D'UNE REPOLARISATION INCOMPLETE.

Dans ce cas également, les relations qui existent entre la vitesse de dépolarisation maximale et le niveau du potentiel diastolique s'appliquent aux potentiels d'action qui résultent d'excitations très précoces sur des cellules incomplètement repolarisées.

Ainsi, entre la période réfractaire absolue (où la membrane est excitable) et la période réfractaire effective (dont la fin marque l'apparition des premières réponses propagées) le niveau de potentiel membranaire est trop bas pour permettre des réponses propagées.

Ainsi, lors d'une stimulation au cours d'une repolarisation incomplète du tissu cardiaque, il y a bloc de conduction.

Cependant, à l'échelle tissulaire globale, seule la PRE de ce tissu est appréciable, les réponses non propagées de la PRA n'étant pas enregistrables au sein de ce tissu.

Par ailleurs, les premières réponses propagées au niveau d'un tissu et qui marquent la fin de la PRE de ce tissu, ne préjugent en rien de la voie parcourue. Le courant d'activation se propage en effet dans le syncytium fonctionnel cardiaque par les seules cellules sorties de leur PRA, donc disponibles.

Ceci implique que certaines cellules, certaines voies, lors d'une excitation prématurée, n'aient pas pu être empruntées par le courant d'activation. Elles ne recouvreront leur excitabilité que quelques millisecondes plus tard, quelques millisecondes après le passage du front d'activation, disponibles alors pour une activation rétrograde.

Ainsi, une excitation prématurée est-elle source d'une désynchronisation tissulaire dont les conséquences, nous le reverrons, sont redoutables sur le plan de l'arythmogénèse.

Entre la période réfractaire effective et la période réfractaire totale déjà définies, les réponses sont, du fait de potentiels membranaires croissants, propagées, graduelles, et de moins en moins décrémenteilles (Figure 12).

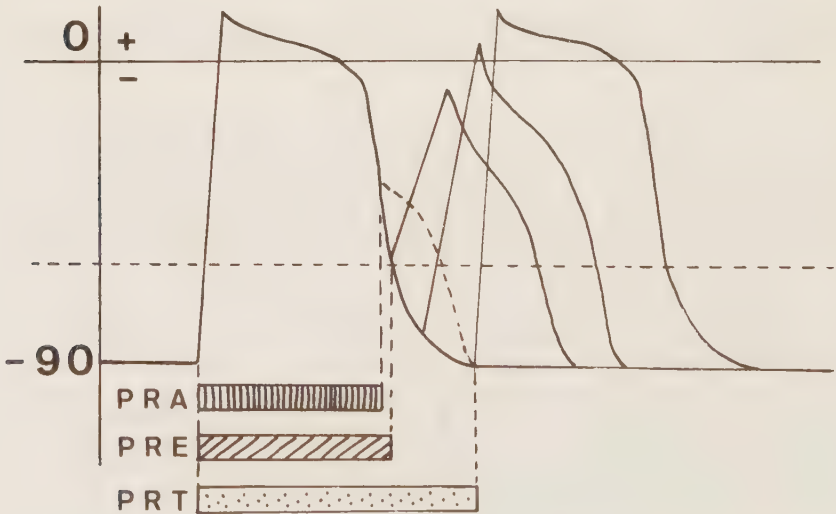


Figure 12 — Schéma illustrant les potentiels d'action obtenus par stimulation entre la PRA et la PRT. — PRA : période réfractaire absolue ; PRE : période réfractaire effective ; PRT : période réfractaire totale.

D - AUTRES SITUATIONS.

D'autres possibilités susceptibles d'expliquer une décroissance conductionnelle ont été imaginées.

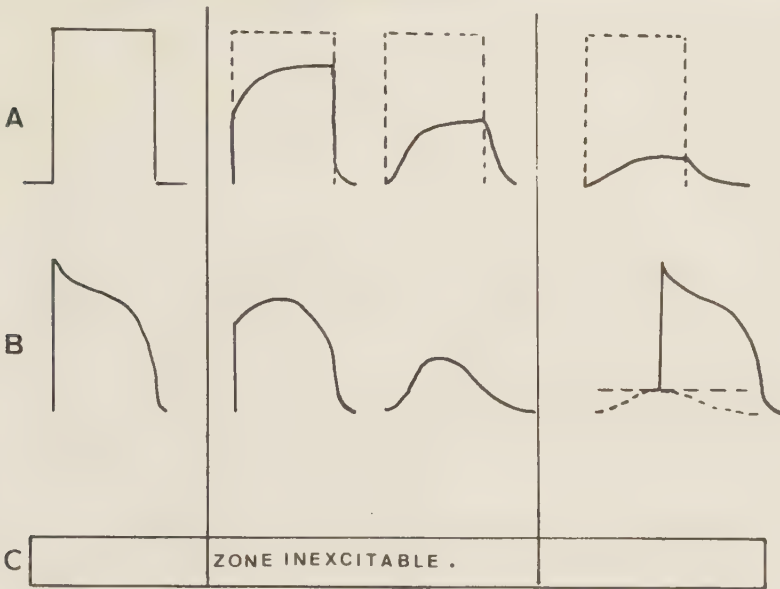


Figure 13 — Propagation de l'activation au travers d'une zone inexcitable.

La Figure 13 empruntée à CORABOEUF (1973) illustre ce type de phénomène.

Supposons qu'une préparation présente une région inexcitable (C), une variation de potentiel rectangulaire (A) traversera cette région sous la forme décroissante d'un résidu électrotonique dont l'amplitude diminuera exponentiellement en fonction de la distance.

Il en sera de même pour un potentiel d'action (B). Si, à la sortie de la zone inexcitable, le résidu électronique du potentiel d'action est suffisant pour atteindre le potentiel liminaire de la fibre, un potentiel d'action se déclenchera, mais retardé.

Chapitre III

L'ARYTHMOGENESE

Les antiarythmiques, par définition, s'opposent à un ou plusieurs des mécanismes physiopathologiques à l'origine des troubles du rythme.

Une classification étiologique des arythmies est à l'heure actuelle encore prématurée, cependant, certains éléments sont connus et leur étude systématique permet d'approcher au mieux la spécificité des médicaments qui leur sont opposés.

Quoiqu'il en soit, les troubles du rythme répondent :

- soit d'une perturbation dans l'automaticité,
- soit d'une perturbation dans la conduction des cellules cardiaques.

I. PERTURBATION DANS L'AUTOMATICITE.

On peut admettre avec SCHERF et SCHOTT (1953) que des variations locales du potentiel électrique au sein d'un "foyer ectopique" peuvent devenir passagèrement supraliminaires et donner lieu alors à une excitation propagée. Deux mécanismes peuvent à cet égard être envisagés :

A - UN CARACTERE OSCILLATOIRE DE LA DEPOLARISATION DIASTOLIQUE LENTE D'UN GROUPE CELLULAIRE.

WEST (1961) a démontré que ce phénomène pouvait donner naissance à un potentiel d'action pleinement développé et propagé. Cependant si, dans certaines conditions expérimentales, ces potentiels oscillatoires de la phase 4 peuvent atteindre des fréquences rapides (MATSUDA et Coll., 1959), en fait ils se situent le plus souvent dans les limites du rythme physiologique de ces fibres automatiques (WEST, 1961).

B - UNE DIFFERENCE DE POTENTIEL ENTRE DEUX GROUPES CELLULAIRES JUXTAPOSES.

Un tel état parfaitement concevable pourrait conduire à la réexcitation de l'un des groupes de fibres par l'autre lors de la diastole. Cependant, un tel mécanisme fait intervenir la propagation anormale d'un électrotonus d'une fibre à une autre, et se trouve de ce fait très proche des troubles de conduction.

II. PERTURBATION DE LA CONDUCTION.

Cette perturbation conductionnelle est à la base de la théorie de la réentrée.

BAZETT (1920) le premier démontra expérimentalement la possibilité de phénomènes de réentrée auto-entretenu, responsables donc de rythmes circulaires, analogues à celui qu'illustre la Figure 14.

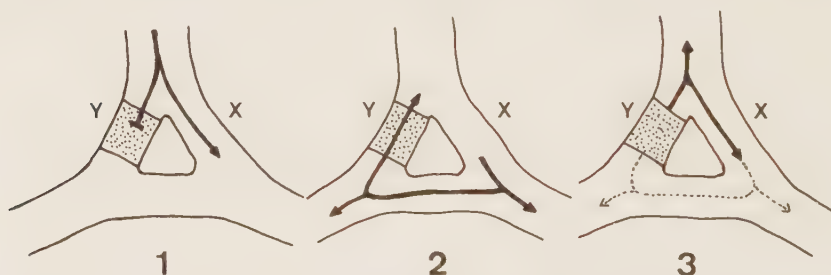


Figure 14 — Schéma d'un trouble du rythme par réentrée.— La propagation de l'activation peut se faire par la voie X mais n'est pas possible par Y en raison d'un bloc unidirectionnel antérograde (1). L'activation se fera donc sur le mode rétrograde en Y (2). Un mouvement circulaire auto-entretenu peut s'instaurer si la voie X est repolarisée lors du retour de la propagation rétrograde par Y (3).

Les conditions nécessaires à l'établissement d'un tel rythme par réentrée ont été récemment définies par SASYNIUCK et MENDEZ (1971) :

- 1- bloc unidirectionnel dans une ou plusieurs zones du coeur,
- 2- ralentissement de l'activation dans une des deux voies de conduction,
- 3- excitation retardée du tissu en aval du bloc,
- 4- réexcitation du tissu en amont du bloc.

Il est donc évident qu'un certain concours de circonstances préside à l'établissement d'un tel rythme circulaire.

Les deux voies de conduction nécessaires au mouvement de réentrée peuvent être séparées fonctionnellement ou anatomiquement.

A - REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU PHENOMENE DE REENTREE.

1) Dissociation longitudinale. (Figure 15).

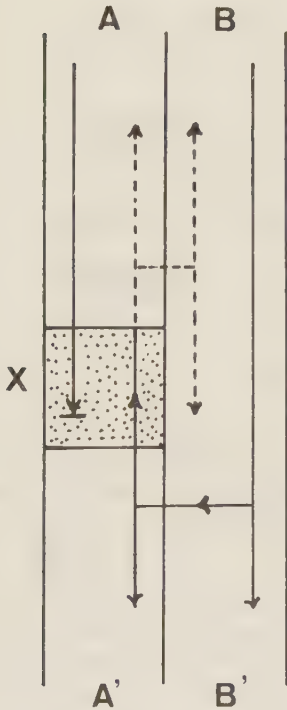


Figure 15 — Représentation schématique du phénomène de réentrée.— Le schéma illustre la dissociation longitudinale, dite fonctionnelle, du tissu cardiaque, en deux portions parallèles, A et B.

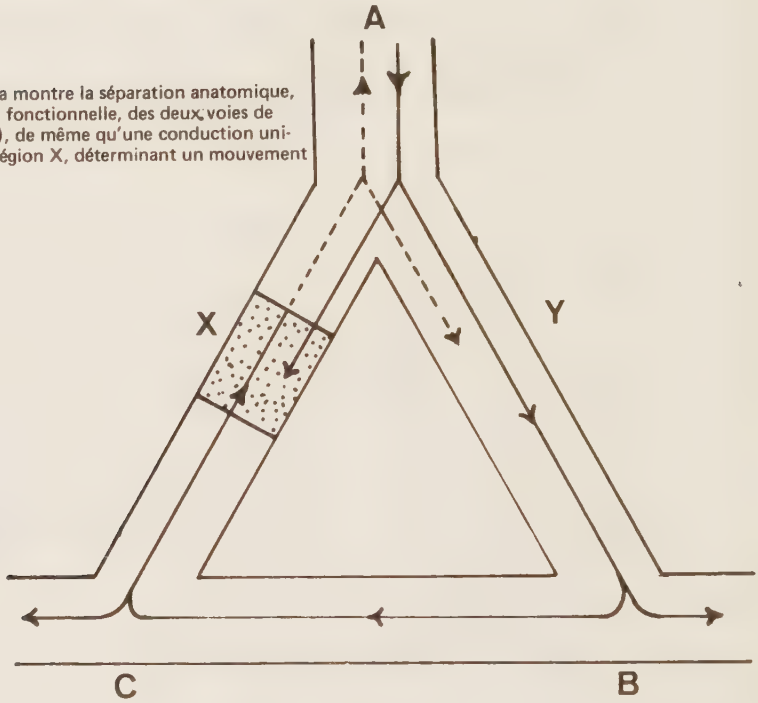
Cette dissociation, dite fonctionnelle, du tissu cardiaque, présente deux portions parallèles A et B. La conduction antérograde dans A subit un ralentissement et se trouve finalement bloquée dans la région altérée X conformément à la flèche dirigée vers le bas, alors que la transmission se fait normalement dans B et conduit à la dépolarisation à la fois de A' et B'.

Selon les propriétés électrophysiologiques de X, l'excitation peut traverser cette région par voie rétrograde et réexciter à rebours la zone A initialement dépolarisée, à condition qu'elle soit sortie de sa période réfractaire.

La réalité d'une telle conception d'une dissociation longitudinale a été démontrée par WANATABE et DREIFUS (1968).

2) Dissociation anatomique. (Figure 16).

Figure 16 — Le schéma montre la séparation anatomique, au lieu de la séparation fonctionnelle, des deux voies de conduction (AB et AC), de même qu'une conduction unidirectionnelle dans la région X, déterminant un mouvement de réentrée.



Il existe une dissociation anatomique des deux voies de conduction AB et AC, de même qu'une conduction unidirectionnelle dans la région X déterminant un mouvement de réentrée.

CRANFIELD et Coll. (1971) ont démontré la réalité d'un tel circuit dans les fibres de Purkinje du chien.

Une telle structure peut répondre dans la zone X :

- ou bien d'une altération organique,
- ou bien d'un asynchronisme dans les périodes réfractaires, révélé par une extrasystole, voire une accélération du rythme (Figure 17).

En raison de l'asynchronisme des périodes réfractaires x et y , l'activation déclenchée par l'extrasystole S_2 peut franchir la voie α mais se trouve bloquée en β .

Ainsi se trouvent réunies les conditions d'un circuit de réentrée.

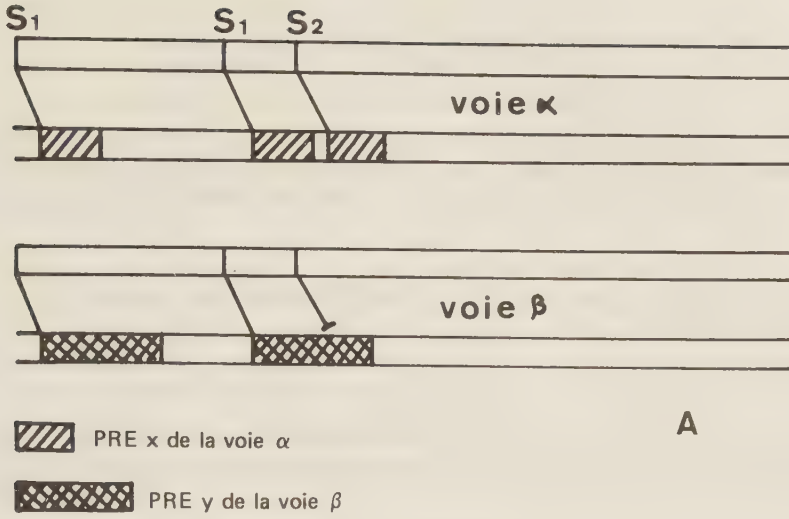


Schéma d'un asynchronisme de période réfractaire.

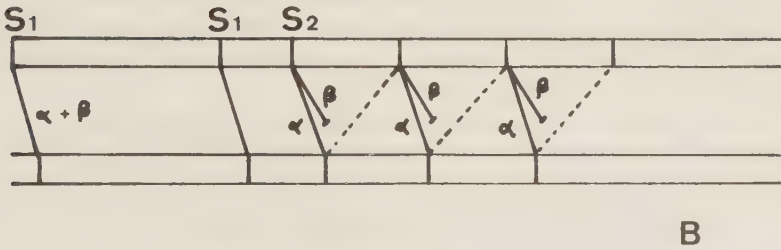


Schéma illustrant le déclenchement d'une tachycardie auto-entretenu par rythme réciproque.—
La réentrée se fait par la voie β qui n'a pu être empruntée par voie antérograde en raison de son asynchronisme de période réfractaire avec la voie α .

Figure 17.

La voie β se trouve, lors de l'activation S_2 , en période réfractaire. Le courant d'activation antérograde descend donc par la voie α mais peut remonter par la voie β lorsqu'elle sera repolarisée.

Ainsi, la possibilité de rythme de réentrée est-elle sous la dépendance étroite des périodes réfractaires des voies de conduction et de leurs modifications par les substances médicamenteuses.

B - APPLICATION DE LA THEORIE DE LA REENTREE DANS LES TROUBLES DU RYTHME.

1) Le flutter auriculaire.

ROSENBLUETH et GARCIA RAMOS (1974) démontrèrent les premiers que le flutter pouvait être provoqué avec une grande facilité sur le coeur de chien et que l'onde "mère" se déplaçait autour d'un obstacle.

Des électrodes placées autour d'un obstacle connu enregistraient une séquence d'excitation tout à fait compatible avec un circuit de réentrée.

2) La fibrillation auriculaire.

Il est possible chez le chien de déclencher une fibrillation auriculaire par stimulation prématurée de l'oreillette après sa dépolarisation spontanée.

Lors du stimulus prématuré, les fibres auriculaires constituent un ensemble hétérogène. Certaines sont en période réfractaire absolue, d'autres relative, d'autres encore repolarisées.

Le stimulus provoque alors une activation qui va se frayer un passage dans les seules fibres activables. Les zones lentes à se repolariser seront donc activées en dernier, renvoyant alors l'excitation dans les zones plus précocement dépolarisées, mais devenues dans l'intervalle à nouveau excitables.

Il y a ainsi perpétuation du processus de réexcitation par réentrée tout en conservant une allure apparemment anarchique.

3) Réentrée dans le noeud sino-auriculaire.

HAN et Coll. (1968) ont démontré de façon certaine sur le coeur de lapin isolé la possibilité de rythme réciproque par réentrée au sein même du noeud sinusal. Ainsi peuvent être expliqués un grand nombre de tachycardies sinusales.

4) La tachycardie supraventriculaire par rythme réciproque.

SCHERF et SHOOKHOFF (1926) donnèrent les premières preuves expérimentales du phénomène de réentrée intranodale dans ce phénomène. Plus tard, MENDEZ et MOE (1966) prouvèrent l'existence de circuits de réentrée dans le noeud auriculo-ventriculaire de lapin par enregistrement direct.

5) La tachycardie supraventriculaire par rythme réciproque dans le syndrome de Wolff Parkinson White.

La conduction réciproque au cours de certaines tachycardies du syndrome de Wolff Parkinson White emprunte la voie nodo-hisienne et la voie de conduction anormale du faisceau de Kent en sens opposé est un exemple typique de réentrée à longue distance (COUMEL et WAYNBERGER, 1972).

6) Les extrasystoles ventriculaires à couplage précoce.

CRANFIELD et Coll. (1973) ont démontré l'existence d'une activité de réentrée à couplage très bref dans le système His Purkinje du chien, au niveau de sa jonction avec le tissu musculaire.

Ici également, un asynchronisme entre les périodes réfractaires du Purkinje et du muscle sont à l'origine du phénomène.

7) Les extrasystoles ventriculaires à couplage long et les tachycardies ventriculaires.

SASYNIUCK et MENDEZ (1971) ont étudié chez le chien les différents circuits de réentrée entre les différentes branches du faisceau de His lors des tachycardies ventriculaires.

De tels circuits ont été étudiés chez l'homme par WELLENS et Coll. (1972).

8) Le flutter ventriculaire.

MOE et Coll. (1965) ont montré expérimentalement chez le chien la responsabilité de circuits de réentrée dans ce trouble du rythme.

9) La fibrillation ventriculaire.

De manière analogue à la fibrillation auriculaire, une fibrillation ventriculaire se développe lorsqu'il existe une zone frontière de désynchronisation localisée entre un groupe cellulaire à période réfractaire longue et un autre à période réfractaire normale ou courte.

Dans ces conditions, de nombreux circuits de réentrée sont offerts entraînant une désynchronisation complète ou fibrillation ventriculaire (FABIATO et CORABOEUF, 1969).

EN CONCLUSION :

- Expérimentalement et cliniquement, il semble bien que la majorité des troubles du rythme puissent être expliqués par des

macro ou micro-circuits de réentrée, nécessitant donc des périodes réfractaires différentes sur les chemins de la propagation du courant d'activation.

- Cette notion introduit à l'étude systématique des périodes réfractaires tant à l'état basal que sous médicaments aux différents étages de la conduction sino-ventriculaire.

Chapitre IV

LES METHODES EN DROMOLOGIE

Avant de détailler la méthodologie que nous avons mise en oeuvre dans notre travail, le chapitre qui suit rappelle les principales techniques décrites dans la littérature et qui permettent d'apprécier la conduction intracardiaque et l'activation myocardique au sens le plus large du terme.

Les méthodes d'étude peuvent être subdivisées en deux groupes :

- le premier rassemble celles qui permettent une mesure directe de la vitesse de propagation ;
- le second, celles qui apprécient la dynamique de la conduction en fonction de points remarquables que sont les périodes réfractaires.

I. MESURES DIRECTES.

Le principe de ces méthodes est toujours le même et consiste à mesurer le temps que met le front du courant d'activation à parcourir une distance connue entre deux électrodes de recueil.

Les résultats peuvent donc être exprimés en mètre par seconde.

1) Vitesse de propagation de l'activation dans l'oreillette.

SANO et YAMAGISHI(1965), en plantant de très nombreuses électrodes au sein des oreillettes ont estimé que l'activation partie du N.S. se propageait d'abord à la vitesse de 2 à 6 cm/sec puis 30 ou 40 cm/sec en passant dans la crista terminalis pour atteindre 80 cm/sec dans la basse oreillette.

HOLSINGER et Coll.(1968) ont démontré que la vitesse de propagation n'était pas uniforme dans les oreillettes puisqu'elle pouvait atteindre 90 cm/sec dans la crista terminalis et les bords de la fosse ovale contre 20 à 40 cm dans le reste du tissu auriculaire.

GOODMAN et Coll. (1971) reconnaissent également dans l'oreillette droite du chien des voies de conduction conduisant plus rapidement l'onde de dépolarisation que le reste du tissu auriculaire. Le faisceau de Bachmann notamment, qui relie l'oreillette droite à la gauche, conduit l'activation rapidement jusqu'à 300 cm/sec.

Ainsi, au sein d'un même organe qu'est l'oreillette, la vitesse de propagation est-elle éminemment variable à l'état basal dépendant du lieu et de la position des électrodes.

2) Vitesse de propagation de l'activation au niveau du noeud d'Aschoff-Tawara.

HOFFMAN et Coll. (1959) d'une part, et PAES DE CARVALHO (1960) d'autre part, ont constaté chez le lapin que la vitesse de conduction, qui est de l'ordre de 50 cm/sec dans l'oreillette, tombe à 0,5 cm/sec dans la zone marginale du noeud d'A.T., attestant bien le coup de frein nodal à la propagation du courant d'activation.

3) Vitesse de propagation de l'activation ventriculaire.

Des mesures directes sont pratiquement impossibles à réaliser étant donné la dichotomisation particulièrement rapide des branches du faisceau de His. L'invasion ventriculaire est donc appréciée au mieux par cartographie épicaudique.

Cette méthode consiste à mesurer à la surface de l'épicarde, sous une ou plusieurs électrodes exploratrices, le délai d'activation par rapport à une électrode fixe de référence.

Des lignes isochrones réunissent les points de même valeur réalisant un "mapping" ventriculaire d'activation.

De telles cartographies ont été réalisées chez l'animal, puis chez l'homme.

Ainsi, DURRER et Coll. (1970), dans une expérimentation célèbre sur le coeur humain in vitro, ont-ils précisé la vitesse et la forme du front d'activation ventriculaire.

Cependant, SODI PALLARES et COLDER (1958) avaient déjà remarqué, en séparant la masse ventriculaire en 2/3 sous endo et 1/3 sous épi, des différences importantes dans la vitesse de conduction.

L'onde de dépolarisation progresse en effet rapidement à 100 ou 200 cm/sec en sous endocardique contre 40 cm/sec en sous épicaudique.

Cette hétérogénéité rend compte des difficultés d'exploitation en pharmacologie notamment.

C'est pourquoi d'autres auteurs comme BIGGER et MANDEL (1969) ont limité leur méthode à la mesure *in vitro* de la vitesse d'activation d'un faisceau de fibres de Purkinje relié à un lambeau musculaire (Figure 18).

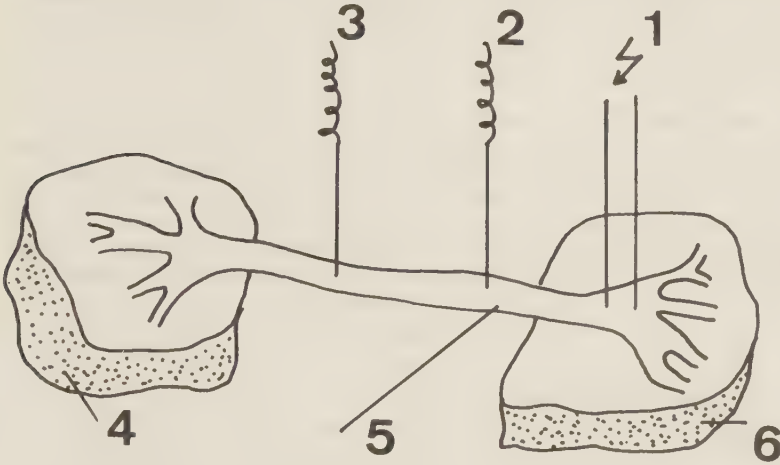


Figure 18 — Schéma illustrant une méthodologie permettant la mesure directe de la vitesse de conduction dans le tissu spécialisé.— 1 : électrodes bipolaires de stimulation ; 2 et 3 : micro-électrodes de recueil ; 4 : septum interventriculaire ; 5 : faisceau de fibres de Purkinje ; 6 : muscle papillaire.

Des électrodes bipolaires ont été fixées à une extrémité du faisceau de fibres de Purkinje en 1 et utilisées pour stimuler la préparation.

Des microélectrodes ont été placées à une distance connue en 2 et 3 le long du faisceau purkinjien.

La vitesse de conduction a pu ainsi être appréciée en mesurant le temps écoulé entre l'activation recueillie en 1 puis en 2.

Ces appréciations directes de la vitesse de conduction qui fournissent de remarquables renseignements au physiologiste sont en fait difficilement exploitables en pharmacologie dans la mesure où elles n'intéressent qu'une seule portion du myocarde très souvent hétérogène, que les expériences ne sont de ce fait que très difficilement reproductibles, qu'il n'y a pas de corrélation bien définie entre la vitesse de propagation de l'excitation et l'arythmogénèse, enfin et surtout qu'une vitesse de conduction modifiée ou non n'apprécie en rien, lorsqu'elle est mesurée, le risque de bloc conductionnel, donnée pharmacologique indispensable au clinicien qui utilisera le médicament.

II. DYNAMIQUE DE CONDUCTION ET PERIODES REFRACTAIRES.

L'accident thérapeutique le plus redouté du clinicien en dehors de l'effet Inotrope négatif des antiarythmisants est très certainement le bloc conductionnel et tout particulièrement auriculo-ventriculaire. Accident d'autant plus grave que le rythme de remplacement sous-jacent attendu est particulièrement lent lorsqu'il est présent, étant donné l'effet chronotrope négatif de toutes ces substances.

Plus donc que des appréciations chronotropes, faut-il fournir au clinicien des informations quant au risque de bloc conductionnel.

Il y a bloc conductionnel lorsque les voies de conduction sont en période réfractaire ; c'est pourquoi de nombreux auteurs se sont attachés à l'étude directe ou indirecte des périodes réfractaires des voies de conduction, et à leurs modifications par des médicaments.

A - METHODE DE DAWES (1966) IN VITRO.

Bases théoriques :

L'oreillette droite d'un cobaye est soumise in vitro à des salves de stimulation électrique de fréquences croissantes.

On détermine la fréquence maximale qui entraîne régulièrement une systole à chaque stimulation.

Les valeurs obtenues, c'est-à-dire la période en millisecondes de la fréquence capable d'entraîner l'oreillette en 1/1 est considérée, dans cette méthode, comme la valeur de la période réfractaire apparente du myocarde.

Cette méthode a été appliquée secondairement in vivo chez le chien par ARNOULD et Coll. (1963) et DUCHENE-MARULLAZ et Coll. (1966) sous le nom de :

B - METHODE DE LA FREQUENCE VENTRICULAIRE MAXIMALE.

Bases théoriques :

Cette méthode consiste à étudier les variations de la fréquence auriculaire maximale que le ventricule in vivo est capable d'intégrer en conduction 1 sur 1.

Lorsqu'on stimule par des électrodes implantées sur le noeud sinusal à des fréquences de plus en plus élevées, on provoque via l'oreillette des contractions de plus en plus rapprochées des ventricules. A un moment, lors de l'augmentation de la fréquence de stimulation, la conduction 1 sur 1 cesse par blocage de la conduction auriculo-ventriculaire, définissant la fréquence ventriculaire maximale (F.V.M.).

Les variations de la F.V.M. sous l'influence d'une substance sont considérées comme liées à l'influence de cette substance sur la conduction auriculo-ventriculaire.

On peut admettre en effet qu'au point défini par la F.V.M. les voies de conduction sino-ventriculaires sont entrées en période réfractaire effective puisque l'excitation n'est plus propagée.

C - Ces méthodologies ont rendu de grands services pour la comparaison des substances médicamenteuses dans la mesure où l'on estime que plus les fréquences maximales sont élevées, plus la substance est considérée comme chronotrope négative.

Cependant, depuis très longtemps, BAZETT (1920) avait remarqué que l'intervalle QT qui définit essentiellement la repolarisation donc la période réfractaire effective (P.R.E.) était étroitement corrélé à la période de la fréquence cardiaque.

Plus récemment, MENDEZ et Coll. (1956) ont démontré chez le chien l'importance de l'influence de la période de stimulation sur les périodes réfractaires auriculaires, auriculo-ventriculaires et ventriculaires. Ces auteurs ont en effet prouvé que la période réfractaire des tissus cardiaques était liée à la durée de l'intervalle de stimulation.

Ainsi, la période réfractaire effective de l'oreillette et du ventricule diminue avec l'augmentation de la fréquence de stimulation, de même que la période réfractaire fonctionnelle du N.A.T.

Cependant, ces expériences ont été réalisées sous atropine et après vagotomie bilatérale, interventions qui modifient à elles seules les périodes réfractaires des tissus cardiaques.

Plus tard, CAGIN et Coll. (1973), reprenant ce type d'étude chez le chat démontraient que si la période réfractaire effective des oreillettes et du ventricule diminue avec la période de la stimulation, la période réfractaire effective nodale augmentait au contraire.

Cette expérimentation confirmait les constatations cliniques d'auteurs comme DAMATO et Coll. (1969) qui avaient observé des blocs auriculo-ventriculaires du second degré lors de l'augmentation de la fréquence de stimulation de l'oreillette.

Plus récemment, DENES et Coll. (1974) confirmaient chez l'homme ces résultats à savoir que la période réfractaire auriculo-ventriculaire augmentait lors de l'augmentation de la fréquence de stimulation auriculaire.

L'ensemble de ces faits expérimentaux tend donc à démontrer que l'estimation de la conduction auriculo-ventriculaire par les méthodes de stimulations itératives rapides ne sont que difficilement exploitables en pharmacologie dans la mesure où le protocole expé-

rimental lui-même modifie profondément la perméabilité des voies conductionnelles.

C'est pourquoi KRAYER et MANDOKI (1951) ont proposé d'étudier les périodes réfractaires sino-ventriculaires sur des préparations dont le rythme était aussi proche que possible du rythme basal, selon une méthode dont nous nous sommes largement inspirés pour mettre au point la méthodologie que nous avons utilisée.

III. METHODOLOGIE UTILISEE.

A - BASES THEORIQUES.

Pour que la stimulation d'un tissu donne lieu à une activation globale, il faut que cette stimulation entraîne une excitation locale puis que cette dernière soit propagée à l'ensemble de ce tissu.

Deux conditions sont donc nécessaires :

- la première est que les cellules sous-jacentes aux électrodes de stimulation soient sorties de leur PRA, de façon à être excitables.
- la seconde est que ces cellules soient également sorties de leur PRE de façon à ce que l'excitation soit transmise aux cellules voisines.

Lors d'une stimulation précoce, au cours d'une repolarisation incomplète, de tout ou partie du tissu étudié (c'est-à-dire entre PRE et PRT), les réponses seront d'autant plus tardives qu'il y aura de tissu proche de sa PRE, c'est-à-dire de tissu qui n'aura pas récupéré sa vitesse de conduction maximale du fait d'une ddp de membrane incomplètement restaurée et ce d'une façon variable d'une cellule à l'autre. A l'inverse, lorsque toutes les cellules composant le tissu étudié ont récupéré une ddp membranaire maximale, la vitesse de conduction est, elle aussi, maximale et devient constante.

Ainsi, la stimulation d'un tissu de façon de plus en plus prématurée depuis sa PRT jusqu'à sa PRE permet-elle d'étudier la dynamique de la propagation ou conduction du courant d'activation et surtout sa variation après administration d'une substance médicamenteuse susceptible de modifier le potentiel d'action cellulaire.

Afin de réaliser une stimulation de plus en plus précoce de ce tissu, deux approches sont possibles :

- 1) stimuler de façon de plus en plus prématurée au cours de la diastole faisant suite à une dépolarisation spontanée le déclenchement du stimulus test se faisant grâce à une fonction "trigger" de l'appareil.

2) stimuler de façon de plus en plus prématurée au cours d'une diastole faisant suite à une succession de dépolarisations provoquées, régulièrement espacées, asservissant donc le rythme cardiaque.

Le second procédé nous est apparu plus intéressant sur le plan pharmacologique. En effet, la diastole, reflet de la dépolarisation diastolique lente des cellules nodales qui possèdent la fréquence de dépolarisation spontanée la plus élevée, témoigne directement de l'activité métabolique de ces mêmes cellules.

Lors de l'administration d'une substance chronotrope négative, ou déprimant le métabolisme cellulaire, la diastole s'allonge, permettant au tissu de se repolariser davantage et, par conséquent, le facteur temps compense pour une part le ralentissement du métabolisme.

Ainsi, lorsque le stimulus test prématuré intervient, il trouve un tissu qui a spontanément, du fait de l'allongement de la diastole, compensé une grande partie des effets déprimeurs de la substance étudiée.

Au contraire, si on procède à un asservissement du temps diastolique, donc de la fréquence, cette compensation par le temps n'a plus lieu et ceci permet de mieux apprécier les effets conductionnels d'une substance médicamenteuse.

B - PROTOCOLE EXPERIMENTAL DETAILLE.

La méthodologie utilisée dans ce travail dérive de celle décrite précédemment par KRAYER et Coll. (1951).

Des chiens bâtards de l'un et l'autre sexe pesant entre 10 et 14 kg ont été anesthésiés par administration intraveineuse de pentobarbital (25 mg/kg I.V.), substance qui nous a paru, sur la foi de la littérature, ne modifier que peu ou pas le tonus adrénergique basal.

En effet, lorsque le pentobarbital est utilisé par voie intraveineuse systémique, il n'exerce aucun effet ni sur la formation ni sur la conduction de l'excitation dans le coeur (URTHALER et Coll., 1974).

Ce n'est que lorsque le pentobarbital est injecté rapidement et à forte concentration directement dans l'artère du noeud sinusal ou dans l'artère du N.A.T. qu'il entraîne une bradycardie sinusale et des troubles à divers degrés de conduction auriculo-ventriculaire.

Cette dépression n'est pas modifiée par l'atropine ni par les β bloquants, ni par la réserpination préalable (URTHALER et Coll., 1974).

La ventilation artificielle a été assurée à l'air ambiant par une pompe Palmer.

Après thoracotomie pratiquée au niveau du 5e espace inter-costal droit et péricardotomie, la surface cardiaque a été largement exposée.

L'innervation extrinsèque a toujours été respectée.

Une première paire d'électrodes de stimulation a été fixée sur le noeud sinusal bien visible sous l'épicaire auriculaire chez le chien, au pied de la veine cave supérieure.

Une seconde paire d'électrodes a été fixée à la pointe du ventricule gauche aussi superficiellement que possible.

Les programmes de stimulation ont été assurés par un stimulateur expérimental ARECA (Figure 19).

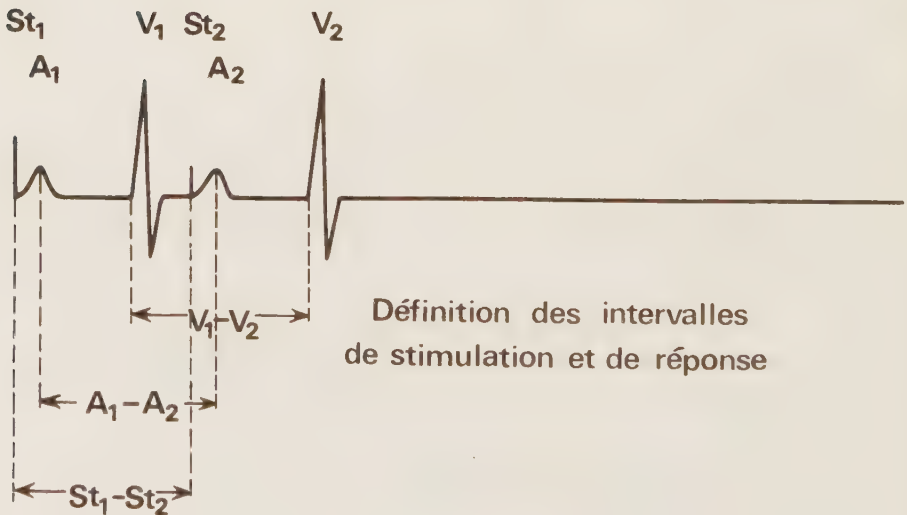
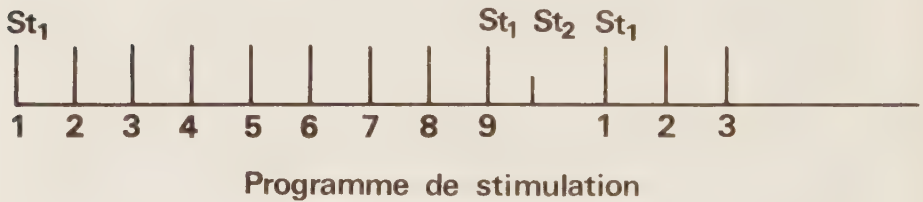


Figure 19.

Le noeud sinusal a été stimulé régulièrement par des stimuli St_1 régulièrement espacés à un rythme à peine supérieur au rythme de base de façon à supplanter l'activité spontanée du noeud.

L'intensité des stimuli a été supérieure de 100 % à celle du seuil d'excitabilité, et leur durée a été de 2 msec.

Au moyen d'un circuit retard (à hysteresis variable) un stimulus test St_2 a été délivré tous les neuf St_1 , définissant ainsi un intervalle de stimulation $St_1 - St_2$.

L'intervalle de stimulation $St_1 - St_2$ a été progressivement réduit de façon à explorer la dynamique de conduction des tissus étudiés.

Le dixième St_1 qui devrait normalement succéder à St_2 puisqu'assurant le rythme de base, a été supprimé artificiellement grâce à un système de relais commandé par St_2 de façon à laisser libre le temps d'observation systolique et diastolique qui lui succède.

Les réponses aux stimuli étaient enregistrées :

- d'une part graphiquement sur un polygraphe Hewlett Packard en dérivation D_2 (vitesse de déroulement du papier : 50 mm/sec, autorisant une précision de lecture de ± 5 msec).

- d'autre part sur un oscilloscope Textronix permettant une lecture immédiate, souple, et surtout répétée des périodes réfractaires étudiées.

C - DEFINITIONS.

A_1 et A_2 sont les réponses atriales correspondant au neuvième St_1 et au St_2 respectivement.

V_1 et V_2 sont les réponses ventriculaires correspondant au neuvième A_1 et à A_2 .

$A_1 - A_2$ et $V_1 - V_2$ sont les intervalles de réponses auriculaires et ventriculaires correspondant aux intervalles $St_1 - St_2$ et $A_1 - A_2$ leur ayant donné naissance et qui sont progressivement raccourcis.

De façon analogue :

$St'_1 - St'_2$ sont les intervalles de stimulation délivrés directement à l'épicarde de la pointe du ventricule gauche.

$V'_1 - V'_2$ sont les intervalles de réponses ventriculaires leur correspondant.

On trace les courbes portant en abscisse les intervalles de stimulation $St_1 - St_2$, $A_1 - A_2$, $St'_1 - St'_2$ et en ordonnée les intervalles de réponses $A_1 - A_2$, $V_1 - V_2$, $V'_1 - V'_2$.

D - PARAMETRES ETUDIES (Figure 20).

1) Les périodes réfractaires atriale, globale, nodo-ventriculaire et ventriculaire, mesurées par des intervalles d'abscisse, explorent le risque de bloc de conduction à différents niveaux.

En effet :

a) la période réfractaire effective globale PREG est définie comme le plus petit intervalle $St_1 - St_2$ pour lequel une réponse V_2 peut encore être obtenue.

La PREG ne préjuge pas du siège du bloc, le facteur limitant peut en effet être localisé à l'oreillette, au NAT, au faisceau de His ou à la jonction purkinjo-musculaire, voire au muscle cardiaque.

b) la période réfractaire effective nodo-ventriculaire PREN est définie comme le plus petit intervalle $A_1 - A_2$ pour lequel une réponse V_2 peut encore être obtenue.

La PREN ne préjuge pas du siège du bloc, mais élimine le facteur auriculaire.

c) la période réfractaire effective atriale PREA est définie comme le plus petit intervalle $St_1 - St_2$ pour lequel une réponse A_2 peut être obtenue.

d) la période réfractaire effective ventriculaire PREV est définie comme le plus petit intervalle $St'_1 - St'_2$ pour lequel une réponse V'_2 peut être obtenue.

D'une façon générale, ces quatre paramètres ne permettent pas de dire si l'absence de réponse pour des intervalles de stimulation inférieurs à la période réfractaire est due à un blocage, au niveau du tissu nodal, au niveau du tissu musculaire, voire à l'interface du tissu étudié.

Cependant, comme les périodes réfractaires effectives des fibres nodales de conduction sont habituellement plus grandes que celles du muscle (HOFFMAN et CRANFIELD, 1960) on peut dire que les PREA et PREV sont essentiellement les périodes réfractaires effectives des voies de conduction au sein des myocardi auriculaires et ventriculaires respectivement.

2) Les paramètres mesurés par des intervalles d'ordonnée expriment des valeurs fonctionnelles témoins de la dynamique conductionnelle.

a) le point de viscosité minimale (PVM) est défini comme le plus petit intervalle $V_1 - V_2$ égal à l'intervalle $St_1 - St_2$ lui ayant donné naissance. C'est donc à partir de ce point et en deçà de lui

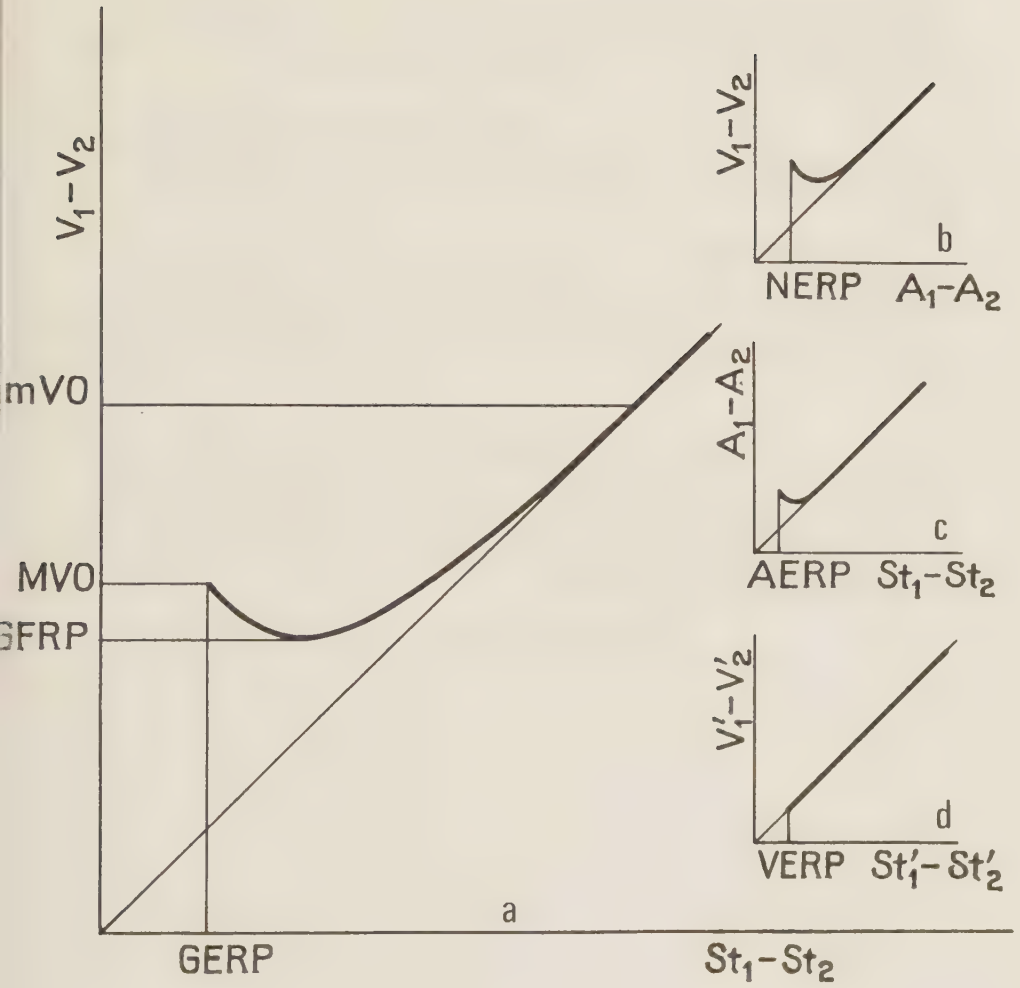


Figure 20 — Représentation schématique de la conduction sino-ventriculaire et des paramètres retenus pour son étude chez le Chien.—

a : conduction globale ; b : conduction nodo-ventriculaire ; c : conduction intra-atriale ; d : conduction intraventriculaire propre, par stimulation in situ.

sur l'échelle des temps que commence à apparaître un délai de conduction. L'apparition de ce délai correspond à une stimulation en période réfractaire totale PRT pour un nombre de cellules qui ira croissant en réduisant encore les intervalles de stimulation.

b) la période réfractaire fonctionnelle globale PRFG est définie comme le plus petit intervalle $V_1 - V_2$ que l'on puisse observer lors de la réduction progressive de $St_1 - St_2$ jusqu'à la PREG.

Cette période réfractaire représente la somme algébrique de l'intervalle $St_1 - St_2$ lui ayant donné naissance et du délai de conduction de la réponse à St_2 . C'est à partir de ce point et en deçà sur l'échelle des temps que les dernières cellules sur les voies de conduction sino-ventriculaires entrent en période réfractaire totale (PRT).

c) le point de viscosité maximale (PVM) est défini comme le plus grand intervalle $V_1 - V_2$ que l'on puisse observer lors de la réduction progressive de $St_1 - St_2$ jusqu'à la PREG. C'est à partir de ce point et en deçà sur l'échelle des temps que les premières cellules sur les voies de conduction sino-ventriculaires entrent en période réfractaire effective (PRE).

DEUXIEME PARTIE

TRAVAUX PERSONNELS

Chapitre V

ISOPRENALINE ET CONDUCTION SINO-VENTRICULAIRE

L'isoprénaline est le stimulant le plus spécifique des récepteurs beta-adrénergiques. Elle est classiquement réputée favoriser la conduction sino-ventriculaire à tous les niveaux, jusqu'à la rétablir en cas de bloc, notamment auriculo-ventriculaire (COUMEL, 1972).

Cependant, certains auteurs n'ont pas retrouvé d'amélioration de la conduction ventriculaire sur le coeur de chien (ERLIJ et MENDEZ, 1964).

Ces opinions contradictoires nous ont conduits à étudier les effets de l'isoprénaline sur la conduction sino-ventriculaire du chien, ce qui nous a par ailleurs permis d'étalonner notre modèle expérimental en vue de l'étude ultérieure des propriétés des inhibiteurs beta-adrénergiques.

MODALITES PRATIQUES.

La méthodologie utilisée a été celle que nous avons retenue et présentée au chapitre IV - paragraphe III.

Le sulfate d'isoprénaline a été dissous dans du sérum salé à 9‰ et administré par voie intraveineuse en perfusion continue aux doses successives de 0,1, 0,3 et 1 μ g/kg/minute. Les doses sont exprimées en termes de sel.

Les mesures ont été effectuées à l'état basal puis 3 à 5 minutes après le début des perfusions, temps nécessaire à la stabilisation de la fréquence.

Quatre chiens bâtards de l'un ou l'autre sexe et pesant entre 10 et 14 kg ont été utilisés.

L'analyse statistique des résultats a été réalisée par le test t de Student (séries appariées).

RESULTATS.

Le tableau III indique les valeurs de base des différents paramètres explorés et leurs pourcentages de variation induits par l'isoprénaline.

La Figure 21 illustre sous forme de diagramme les modifications de la conduction globale, sino-ventriculaire induites par l'isoprénaline.

	Valeurs de base	Pourcentage de variation ($\pm$ SEM) induit par l'isoprénaline (μ g/kg/mn)		
		0,1 μ g/kg/mn	0,3 μ g/kg/mn	1 μ g/kg/mn
Rythme cardiaque (battements/mn)	119,2 $\pm$ 4,1	+23,9 $\pm$ 12,6	+31,5 $\pm$ 7,7 ^a	+36,3 $\pm$ 9,9 ^a
PVm(msec)	252,5 $\pm$ 4,8	- 7,0 $\pm$ 2,5	- 8,0 $\pm$ 2,8	-12,0 $\pm$ 4,0
PRFG (msec)	238,8 $\pm$ 17,2	- 5,8 $\pm$ 2,5	- 7,6 $\pm$ 3,1	- 9,6 $\pm$ 4,6
PVM (msec)	265,0 $\pm$ 9,6	-12,2 $\pm$ 6,6	- 9,3 $\pm$ 6,4	-15,5 $\pm$ 6,0
PREG (msec)	132,5 $\pm$ 22,8	-27,7 $\pm$ 8,6	-22,5 $\pm$ 6,1 ^a	-25,7 $\pm$ 7,9 ^a
PREN (msec)	163,8 $\pm$ 12,8	-14,8 $\pm$ 5,2	-16,3 $\pm$ 6,7	-30,3 $\pm$ 5,0 ^b
PREA (msec)	112,5 $\pm$ 6,3	-15,5 $\pm$ 10,9	- 6,8 $\pm$ 4,3	-18,6 $\pm$ 4,1 ^a
PREV	163,8 $\pm$ 9,0	- 3,6 $\pm$ 3,6	- 5,3 $\pm$ 2,4	- 7,5 $\pm$ 2,6

Tableau III

Valeurs de base ($\pm$ S.E.M.) des différents paramètres étudiés et pourcentage de variation ($\pm$ S.E.M.) induit par l'ISOPRENALINE chez le Chien.

- a : variation significative, $p < 0,05$
 b : " " $p < 0,01$
 c : " " $p < 0,001$

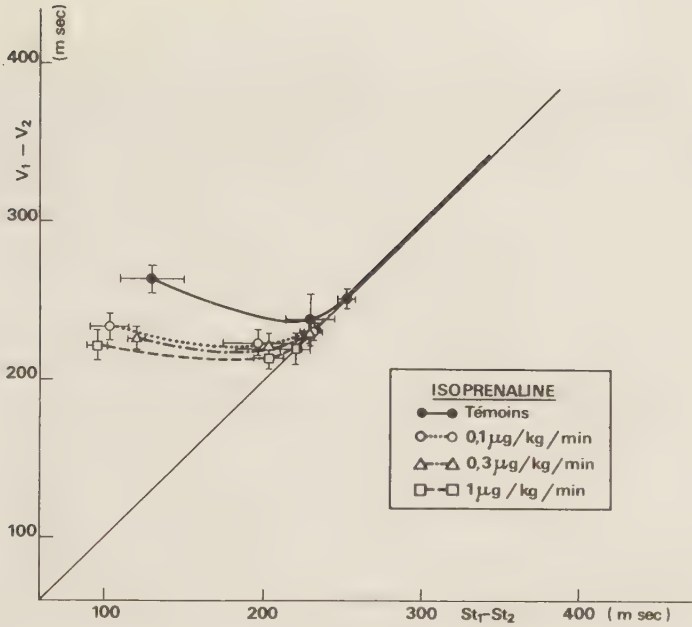


Figure 21.

Il apparaît sur le Tableau III que :

- l'isoprénaline tend d'une manière générale à réduire la durée des périodes réfractaires étudiées. Cette réduction devient significative pour les périodes réfractaires effectives auriculaire et nodo-ventriculaire à partir de $1\mu\text{g/kg/mn}$ et l'est pour la période réfractaire effective globale dès la dose de $0,1\mu\text{g/kg/mn}$.

- la fréquence cardiaque est significativement augmentée à partir de $0,3\mu\text{g/kg/mn}$.

- les paramètres d'ordonnée PVM, PRFG et PVM ne sont jamais modifiés de manière significative quelle que soit la dose d'isoprénaline perfusée.

DISCUSSION

L'examen des résultats obtenus sous perfusion d'isoprénaline ne peut manquer de surprendre. En effet, aucun des paramètres considérés comme explorant la vitesse de propagation de l'activation myocardique (PVM, PRFG, PVM) n'est modifié, ce qui est en contradiction avec l'opinion généralement admise selon laquelle l'isoprénaline améliore la conduction cardiaque à tous les étages. Cette absence de modification de la vitesse de propagation est par contre en accord avec les travaux d'ERLIJ et MENDEZ (1964), puis de KASSELBAUM et VAN DYKE (1966).

Or, on sait en effet que la vitesse de conduction dans les fibres cardiaques dépend de la vitesse de dépolarisation de la membrane (dV/dt) (WEIDMAN, 1955 ; TRAUTWEIN, 1963 ; WALLACE et SARNOFF, 1964).

Cette vitesse de dépolarisation, reflet de la conductance sodique (g_{Na}) est elle-même liée aux modifications du gradient sodique intra et extra-cellulaire. Ce gradient est établi à la diastole par les pompes Na/K en fonction du niveau métabolique de la cellule, lui-même déterminé par la concentration intracellulaire en calcium. Ainsi, le tonus sympathique et/ou l'isoprénaline, qui favorise la pénétration intracellulaire du calcium (REUTER, 1965 ; FLECKENSTEIN, 1971), renforcent d'une part le couplage excitation-contraction avec croissance de l'inotropisme et d'autre part l'activité métabolique membranaire avec par conséquent une augmentation théorique de la vitesse de conduction.

Cependant, l'isoprénaline, qui stimule le métabolisme cellulaire, n'accroît la différence de potentiel transmembranaire que lorsque celle-ci est abaissée, soit par une augmentation forcée du travail qu'engendre l'augmentation du rythme par stimulation électrique (KASSELBAUM et VAN DYKE, 1966), soit par une ischémie, voire une substance médicamenteuse.

Si, dans les conditions normales, la seule action électrophysiologique de l'isoprénaline porte sur la pente de dépolarisation diastolique des cellules de Purkinje, qu'elle augmente, accélérant donc, si le tissu est sain, la fréquence cardiaque (FABIATO et LAURENT, 1972) et non la vitesse de conduction, dans les conditions de dépolarisation partielle, par contre, son action est très différente. En effet, lorsque la différence de potentiel transmembranaire est diminuée, l'isoprénaline exerce alors son action la plus nette qui est de repolariser pleinement, donc d'accélérer la conduction, sans nécessairement augmenter l'automatisme (FABIATO et LAURENT, 1972). L'isoprénaline est ainsi susceptible, en rétablissant la polarisation membranaire normale, de rétablir une conduction partiellement déprimée, mais, par contre, elle n'est pas à même d'améliorer une conduction normale.

Ces faits tendent à expliquer :

- d'une part, l'amélioration de la PREG à 0,1, 0,3 et 1 $\mu\text{g/kg/mn}$ et de la PREN à 1 $\mu\text{g/kg/mn}$. En effet, notre préparation était stimulée au niveau du noeud sinusal à un rythme supérieur au rythme de base ainsi que nous l'avons précisé dans la méthodologie, ce qui tend à réduire artificiellement la différence de potentiel transmembranaire à tous les niveaux.

- d'autre part, l'amélioration de la seule PREG par l'isoprénaline à toutes les doses. En effet, l'isoprénaline tend à égaliser les différences de potentiel à tous les étages et par voie de conséquence dans la zone auriculo-ventriculaire où on sait qu'elle est diminuée, diminution d'ailleurs responsable à l'état basal du coup de frein nodal.

- l'abaissement de la seule PREG par l'isoprénaline à toutes les doses utilisées souligne l'effet cumulatif sans spécificité aucune sur les périodes réfractaires effectives des voies de conduction depuis le sinus, point de stimulation, jusqu'au ventricule.

Il semble donc que l'amélioration du phénomène de conduction par la stimulation beta-adrénergique soit pour une large part médiée par l'accroissement du métabolisme qu'elle engendre au niveau des cellules déprimées.

Chapitre IV

EFFETS DES INHIBITEURS BETA-ADRENERGIQUES SUR LA CONDUCTION SINO-VENTRICULAIRE

L'isoprénaline diminuant les périodes réfractaires effectives du tissu conductionnel, il apparaissait logique de penser que les inhibiteurs beta-adrénergiques allaient tous au contraire augmenter ces mêmes périodes réfractaires, ne serait-ce que par suppression du tonus sympathique au niveau des structures nodales.

Les premières expériences que nous avons pratiquées n'ont toutefois pas systématiquement confirmé cette hypothèse. Nous avons donc cherché à déterminer ce qui pouvait justifier ces différences de comportement entre les adrénolytiques beta.

Ces diverses substances étant, comme on le sait, susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques très distinctes les unes des autres, nous avons donc retenu pour ce travail six inhibiteurs beta-adrénergiques possédant chacun un spectre d'action pharmacologique différent des cinq autres, et par conséquent représentatif d'un type particulier.

L'étude comparative des effets engendrés par les six substances, dont le Tableau IV illustre les différents spectres d'activité, a par conséquent été entreprise afin d'isoler la (ou les) propriété(s) responsable(s) des altérations conductionnelles parfois constatées.

MODALITES PRATIQUES.

La méthodologie utilisée a été celle que nous avons retenue et présentée au chapitre IV - paragraphe III.

Tableau IV
Caractéristiques pharmacologiques
des six inhibiteurs beta-adrénergiques étudiés

	Pouvoir beta- adrénolytique	Activité intrinsèque beta-stimulante	Effet stabilisant de membrane	Cardio- sélectivité
dl-propranolol	+	0	+	0
sotalol	+	0	0	0
pindolol	+	+	0	0
practolol	+	+	0	+
alprénolol	+	+	+	0
d-propranolol	0	0	+	0

Les mesures ont été effectuées à l'état basal et 30 minutes après l'administration I.V. de l'une des substances suivantes :

- chlorhydrate de dl-propranolol 0,3 et 2 mg/kg
- chlorhydrate de d-propranolol 0,3 et 2 mg/kg
- chlorhydrate de dl-sotalol 3 et 20 mg/kg
- chlorhydrate de dl-alprénolol, 0,3 et 2 mg/kg
- chlorhydrate de dl-pindolol, 0,03 et 0,3 mg/kg
- chlorhydrate de dl-practolol, 1 et 10 mg/kg.

Deux doses différentes de dl-propranolol ont été utilisées. La première (0,3 mg/kg) exerce un effet beta-adrénolytique pur (NAKANO et KUSAHARI, 1966), cependant que la seconde (2 mg/kg) exerce en outre un effet E.S.M. (PARMLEY et BRAUNWALD, 1967).

Le d-propranolol a été utilisé aux mêmes doses sachant qu'il présente un effet beta-adrénolytique négligeable par rapport au dl-propranolol (HOWE et SHANKS, 1966 ; KAUMANN et BLINKS, 1967) mais un E.S.M. identique (LUCESI et Coll., 1967 ; BARETT et CULLUM, 1968 ; LEVY, 1968).

En ce qui concerne les quatre autres substances, les doses ont été choisies en fonction de leur pouvoir beta-adrénolytique in vivo, de façon à provoquer un blocage beta-adrénergique analogue à celui induit par le dl-propranolol aux doses de 0,3 mg/kg et 2 mg/kg.

Ces doses équivalentes sont :

- 0,3 et 2 mg/kg pour l'alprénolol (ABLAD et Coll., 1967)
- 0,03 et 0,3 mg/kg pour le pindolol (GIUDICELLI et Coll., 1969)
- 1 et 10 mg/kg pour le practolol (DUNLOP et SHANKS, 1968 ; BRICK et Coll., 1968 ; WALE et Coll., 1969)
- 3 et 20 mg/kg pour le sotalol (LISH et Coll., 1967 ; SVEDMYR et Coll., 1969 ; GIUDICELLI et Coll., 1973).

Ces substances ont chacune été étudiées sur quatre chiens sauf pour le dl-propranolol, pour lequel cinq animaux ont été utilisés.

Le pindolol a été dissous aux concentrations requises dans du sérum physiologique contenant une quantité équimolaire d'acide tartrique. Les doses sont exprimées en termes de base.

Les autres substances ont été dissoutes dans du sérum salé physiologique aux concentrations requises et les doses exprimées en termes de sels.

Les analyses statistiques ont été réalisées par le test t de Student, en séries appariées.

RESULTATS.

Les Tableaux V à X montrent les valeurs de base pour le rythme, et le pourcentage de variation des différents paramètres induit par le dl-propranolol, le d-propranolol, l'alprénolol, le pindolol, le practolol et le sotalol.

Les Figures 22 à 27 illustrent sous forme de diagrammes les modifications de la conduction globale sino-ventriculaire induites par chacune de ces six substances.

Il apparaît sur les tableaux que :

- en dehors de la PREV, tous les autres paramètres étudiés sont significativement augmentés par la plus petite des deux doses de dl-propranolol ou de sotalol ;

- en revanche, même les doses fortes de pindolol, de practolol et de d-propranolol ne modifient pas ces paramètres ;

- l'alprénolol occupe une position intermédiaire en élevant la PREG et en réduisant le rythme significativement mais seulement à la plus forte des deux doses ;

- seuls aux deux doses, le dl-propranolol et à la plus forte seulement, l'alprénolol et le d-propranolol augmentent significativement la PREV ;

A l'inverse, le sotalol, le pindolol et la practolol n'ont pas d'effet sur ce paramètre.

Tableau V

Valeurs basales ($\pm$ S.E.M.) des différents paramètres
et pourcentages de variation ($\pm$ S.E.M.) induits par
le dl-propranolol chez le Chien (n = 5)

	Témoins	Pourcentage de variation ($\pm$ S.E.M.) induit par le dl-propranolol (mg/kg)	
		0,3	2
Rythme cardiaque (battements/mn)	142,9 $\pm$ 11,7	- 21,3 $\pm$ 4,4 ^b	- 30,4 $\pm$ 5,0 ^b
PVm (msec)	270,0 $\pm$ 11,4	+ 7,9 $\pm$ 5,0	+19,4 $\pm$ 6,7 ^a
PRFG (msec)	237,6 $\pm$ 9,9	+15,2 $\pm$ 3,4 ^a	+25,8 $\pm$ 3,3 ^b
PVM (msec)	262,0 $\pm$ 15,9	+24,9 $\pm$ 6,1 ^a	+30,8 $\pm$ 8,3 ^a
PREG (msec)	160,0 $\pm$ 12,2	+23,0 $\pm$ 8,2 ^a	+42,1 $\pm$ 15,0 ^a
PREN (msec)	168,0 $\pm$ 9,7	+19,5 $\pm$ 4,2 ^b	+36,0 $\pm$ 11,6 ^a
PREA (msec)	138,0 $\pm$ 7,3	+13,3 $\pm$ 3,1 ^a	+22,4 $\pm$ 6,1 ^a
PREV (msec)	162,4 $\pm$ 9,3	+14,7 $\pm$ 3,6 ^a	+21,5 $\pm$ 4,3 ^b

a : variation significative, p < 0,05

b : " " p < 0,01

Tableau VI
Valeurs basales ($\pm$ S.E.M.) des différents paramètres
et pourcentages de variation ($\pm$ S.E.M.) induits par
le d-propranolol chez le Chien (n = 4)

	Témoins	Pourcentage de variation ($\pm$ S.E.M.) induit par le d-propranolol (mg/kg)	
		0,3	2
Rythme cardiaque (battements/mn)	124,3 $\pm$ 11,5	- 1,9 $\pm$ 4,0	- 10,1 $\pm$ 4,0
PVm (msec)	277,5 $\pm$ 8,5	- 1,3 $\pm$ 1,6	+ 1,8 $\pm$ 2,4
PRFG (msec)	242,5 $\pm$ 13,1	+ 1,8 $\pm$ 1,3	+ 6,0 $\pm$ 2,5
PVM (msec)	267,5 $\pm$ 24,9	+ 0,5 $\pm$ 5,4	+ 10,3 $\pm$ 4,5
PREG (msec)	105,0 $\pm$ 5,0	+ 12,5 $\pm$ 9,5	+ 5,0 $\pm$ 2,9
PREN (msec)	132,5 $\pm$ 11,1	+ 4,3 $\pm$ 2,5	+ 1,8 $\pm$ 4,4
PREA (msec)	105,0 $\pm$ 5,0	+ 5,0 $\pm$ 2,9	+ 5,0 $\pm$ 2,9
PREV (msec)	148,7 $\pm$ 1,9	+ 4,9 $\pm$ 2,2	+ 7,6 $\pm$ 2,3 ^a

a : variation significative, p < 0,05

Tableau VII
Valeurs basales ($\pm$ S.E.M.) des différents paramètres
et pourcentages de variation ($\pm$ S.E.M.) induits par
l'alprenolol chez le Chien (n = 4)

	Témoins	Pourcentage de variation ($\pm$ S.E.M.) induit par l'alprenolol (mg/kg)	
		0,3	2
Rythme cardiaque (battements/mn)	$148,8 \pm 15,0$	$-10,5 \pm 4,1$	$-17,1 \pm 2,9^b$
PVm (msec)	$275,0 \pm 15,5$	$+12,4 \pm 4,3$	$+18,3 \pm 1,2^c$
PRFG (msec)	$250,0 \pm 18,9$	$+10,3 \pm 2,9^a$	$+13,5 \pm 4,2^a$
PVM (msec)	$273,7 \pm 27,9$	$+7,6 \pm 8,6$	$+14,5 \pm 10,0$
PREG (msec)	$142,5 \pm 6,3$	$+15,2 \pm 9,9$	$+26,4 \pm 8,0^a$
PREN (msec)	$188,5 \pm 17,5$	$+9,3 \pm 9,4$	$+6,1 \pm 13,6$
PREA (msec)	$142,5 \pm 6,3$	$+6,7 \pm 5,9$	$+13,9 \pm 4,8$
PREV (msec)	$166,2 \pm 6,2$	$+10,1 \pm 3,8$	$+28,5 \pm 8,1^a$

a : variation significative, $p < 0,05$

b : " " $p < 0,01$

c : " " $p < 0,001$

Tableau VIII

Valeurs basales ($\pm$ S.E.M.) des différents paramètres
et pourcentages de variation ($\pm$ S.E.M.) induits par
le pindolol chez le Chien (n = 4)

	Témoins	Pourcentage de variation ($\pm$ S.E.M.) induit par le pindolol (mg/kg)	
		0,03	0,3
Rythme cardiaque (battements/mn)	128,9 $\pm$ 7,7	+0,5 $\pm$ 3,5	+7,9 $\pm$ 2,8
PVm (msec)	270,0 $\pm$ 7,1	+3,6 $\pm$ 1,5	+4,6 $\pm$ 1,9
PRFG (msec)	252,5 $\pm$ 10,3	+1,1 $\pm$ 1,1	+2,1 $\pm$ 1,2
PVM (msec)	290,0 $\pm$ 10,0	-4,3 $\pm$ 3,4	-6,8 $\pm$ 3,0
PREG (msec)	157,5 $\pm$ 18,0	-8,7 $\pm$ 10,0	-8,2 $\pm$ 7,1
PREN (msec)	172,5 $\pm$ 14,4	-4,5 $\pm$ 6,6	-3,3 $\pm$ 4,5
PREA (msec)	132,5 $\pm$ 8,5	+5,6 $\pm$ 3,6	+7,2 $\pm$ 5,0
PREV (msec)	182,2 $\pm$ 6,6	+5,4 $\pm$ 3,0	+3,6 $\pm$ 1,7

Tableau IX
 Valeurs basales ($\pm$ S.E.M.) des différents paramètres
 et pourcentages de variation ($\pm$ S.E.M.) induits par
 le practolol chez le Chien (n = 4)

	Témoins	Pourcentage de variation ($\pm$ S.E.M.) induit par le practolol (mg/kg)	
		1	10
Rythme cardiaque (battements/mn)	152,9 $\pm$ 17,1	+ 8,0 $\pm$ 9,8	+ 5,0 $\pm$ 11,7
PVm (msec)	252,5 $\pm$ 8,9	- 4,3 $\pm$ 5,5	- 8,4 $\pm$ 8,3
PRFG (msec)	223,5 $\pm$ 14,0	- 2,9 $\pm$ 6,9	- 2,9 $\pm$ 9,8
PVM (msec)	245,2 $\pm$ 20,7	- 5,7 $\pm$ 10,3	- 3,6 $\pm$ 13,4
PREG (msec)	145,0 $\pm$ 22,2	+ 3,6 $\pm$ 16,8	+18,1 $\pm$ 17,9
PREN (msec)	170,0 $\pm$ 5,8	- 6,3 $\pm$ 4,2	- 3,0 $\pm$ 7,9
PREA (msec)	132,5 $\pm$ 18,0	+10,8 $\pm$ 14,5	+17,3 $\pm$ 17,0
PREV (msec)	137,5 $\pm$ 7,2	+12,3 $\pm$ 5,7	+16,7 $\pm$ 10,1

Tableau X
Valeurs basales ($\pm$ S.E.M.) des différents paramètres
et pourcentages de variation ($\pm$ S.E.M.) induits par
le sotalol chez le Chien (n = 4)

	Témoins	Pourcentage de variation ($\pm$ S.E.M.) induit par le sotalol (mg/kg)	
		3	20
Rythme cardiaque (battements/mn)	145,5 $\pm$ 7,2	-22,0 $\pm$ 0,9 ^c	-44,7 $\pm$ 2,4 ^c
PVm (msec)	235,0 $\pm$ 15,0	+27,5 $\pm$ 5,3 ^a	+38,6 $\pm$ 7,7 ^a
PRFG (msec)	206,2 $\pm$ 10,3	+20,1 $\pm$ 2,3 ^b	+39,5 $\pm$ 5,9 ^b
PVM (msec)	217,5 $\pm$ 15,5	+20,5 $\pm$ 3,7 ^a	+40,2 $\pm$ 7,0 ^a
PREG (msec)	125,0 $\pm$ 6,5	+21,5 $\pm$ 4,6 ^a	+54,8 $\pm$ 6,4 ^b
PREN (msec)	145,0 $\pm$ 2,9	+17,3 $\pm$ 3,7 ^a	+38,1 $\pm$ 2,7 ^c
PREA (msec)	125,0 $\pm$ 6,5	+21,5 $\pm$ 4,6 ^a	+45,9 $\pm$ 2,7 ^c
PREV (msec)	161,2 $\pm$ 7,2	+ 3,8 $\pm$ 6,0	+ 9,3 $\pm$ 5,4

a : variation significative, p < 0,05

b : " " p < 0,01

c : " " p < 0,001

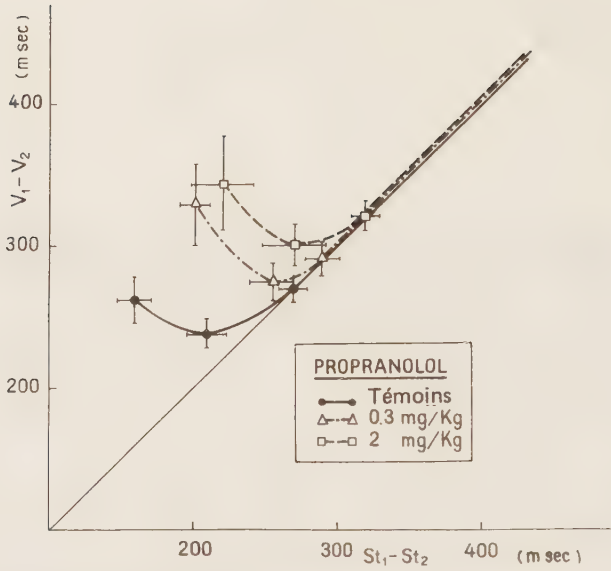


Figure 22 — Effets du dl-propranolol sur la conduction globale du coeur de Chien (en ordonnée les intervalles $V_1 - V_2$ en fonction des intervalles $St_1 - St_2$ en abscisse).

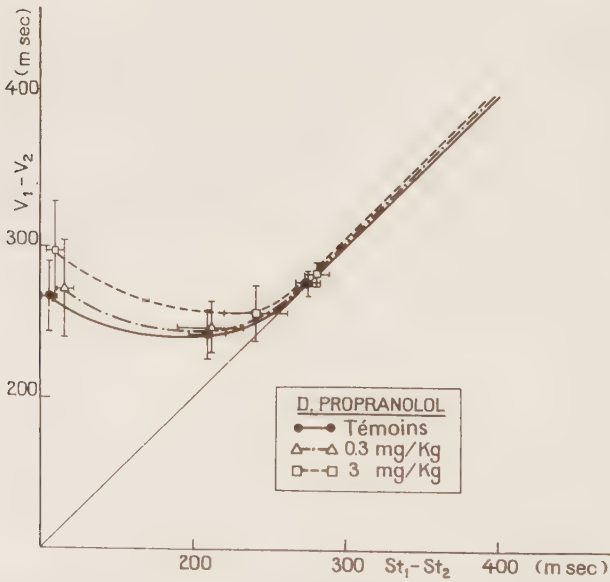


Figure 23 — Effets du d-propranolol sur la conduction globale du coeur de Chien (en ordonnée les intervalles $V_1 - V_2$ en fonction des intervalles $St_1 - St_2$ en abscisse).

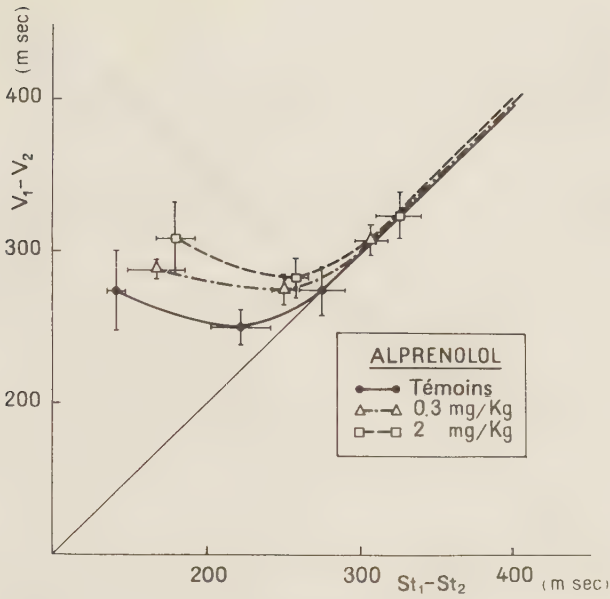


Figure 24 — Effets de l'alprenolol sur la conduction globale du coeur de Chien (en ordonnée les intervalles $V_1 - V_2$ en fonction des intervalles $St_1 - St_2$ en abscisse).

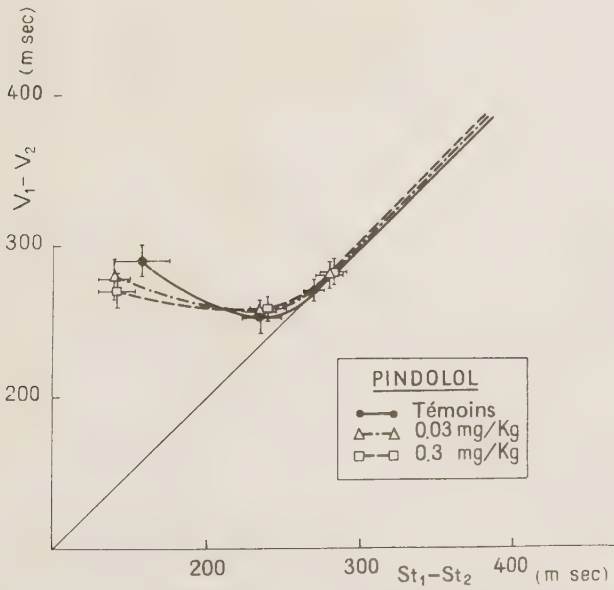


Figure 25 — Effets du pindolol sur la conduction globale du coeur de Chien (en ordonnée les intervalles $V_1 - V_2$ en fonction des intervalles $St_1 - St_2$ en abscisse).

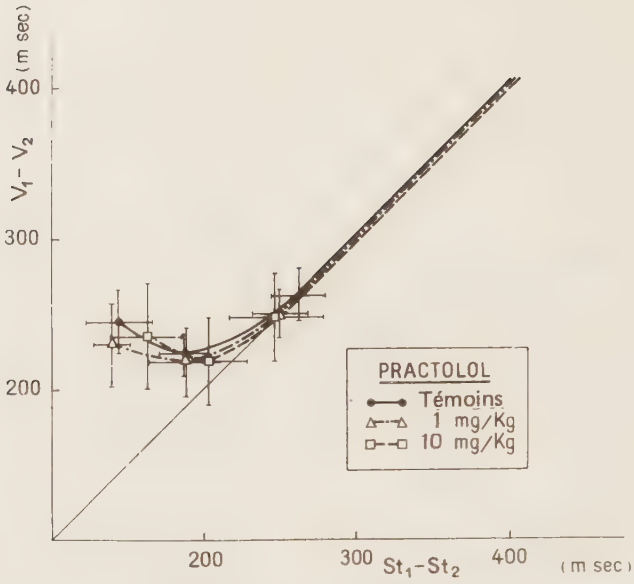


Figure 26 — Effets du practolol sur la conduction globale du coeur de Chien (en ordonnée les intervalles $V_1 - V_2$ en fonction des intervalles $St_1 - St_2$ en abscisse).

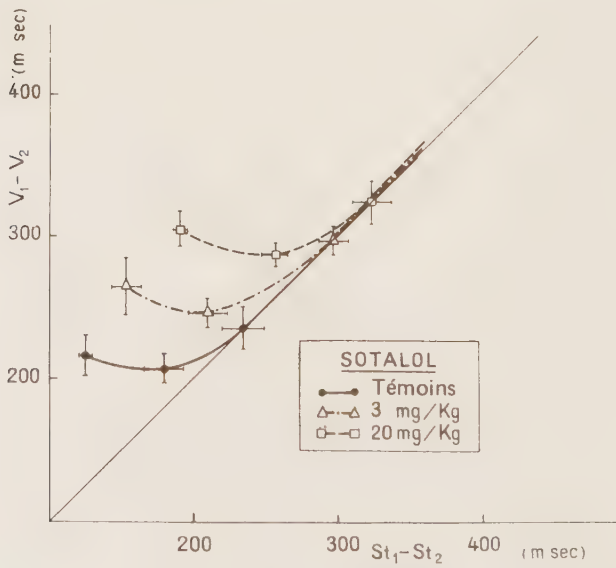


Figure 27 — Effets du sotalol sur la conduction globale du coeur de Chien (en ordonnée les intervalles $V_1 - V_2$ en fonction des intervalles $St_1 - St_2$ en abscisse).

DISCUSSION.

1) Altération de la conduction sino-ventriculaire et facteurs en cause.

La comparaison des résultats obtenus avec les six inhibiteurs beta adrénergique utilisés démontre le rôle fondamental joué à la fois par leur pouvoir beta-adrénolytique et leur éventuelle activité intrinsèque beta-stimulante (A.I.S.) dans l'augmentation des temps de transit ainsi que des périodes réfractaires à tous les étages de la conduction sino-ventriculaire, donc dans le risque d'apparition de bloc conductionnel.

Le dl-propranolol, qui ne possède pas d'A.I.S. (BARETT et CARTER, 1970) augmente significativement les PREA, PREN, PREG, PRFG et PVM, et ce même à 0,3 mg/kg, dose à laquelle il ne présente qu'un effet beta-adrénolytique pur, sans E.S.M. (NAKANO et KUSAHARI, 1966).

La même remarque peut être faite pour le sotalol qui, lui aussi, n'exerce ni A.I.S. (BARRET et CARTER, 1970) ni E.S.M., sauf aux doses très élevées, supérieures à celles utilisées dans ce travail (SINGH et VAUGHAN-WILLIAMS, 1970b).

Par conséquent, ces deux substances qui accroissent la "viscosité" des voies de conduction de façon importante exposent particulièrement au risque de bloc auriculo-ventriculaire.

A l'inverse, les substances qui, comme le pindolol ou le practolol, exercent une A.I.S. (WALE et Coll., 1969 ; BARRETT et CARTER, 1970), mais pas d'E.S.M. (DUNLOP et SHANKS, 1968 ; GIUDICELLI et Coll., 1969), ne dépriment que peu ou pas les paramètres étudiés.

Il semble donc que l'existence d'une A.I.S. confère aux agents beta-adrénolytiques qui en sont pourvus une certaine protection vis-à-vis de l'effet dépresseur qu'exerce leur pouvoir beta-adrénolytique vis-à-vis de la conduction. Cette A.I.S., en assurant une stimulation sympathique minimale exogène, permet une pénétration calcique suffisante, dont nous avons vu précédemment l'extrême importance sur le plan métabolique et par voie de conséquence sur le phénomène de conduction.

A l'inverse, les adrénolytiques beta réduisent les disponibilités intracellulaires en calcium ionisé. En effet, ces substances diminuent non seulement la capacité d'échange calcique du microsome (SCALES et MC INTOSH, 1968 ; NAYLER et CHANG, 1973), mais aussi altèrent les capacités de fixation à la surface membranaire du calcium (NAYLER et MERRILLEES, 1971).

Ainsi, les échanges calciques de la cellule cardiaque sous adrénolytiques beta sont-ils réduits lors de la dépolarisation, avec pour conséquence une chute du niveau métabolique, bien que les

phosphates riches en énergie s'accumulent mais sans être utilisés.

Cet effet calcique est d'ailleurs probablement ressenti plus vite au niveau des cellules de conduction, dont on connaît la relative pauvreté en mitochondries et par voie de conséquence en "pompes" calciques.

Au plan pratique, cette diminution du métabolisme, par ailleurs recherchée dans le traitement de l'angine de poitrine, réduit le gradient sodique extra intracellulaire. La diminution de ce gradient réduit la vitesse de conduction et peut conduire au bloc, ces deux effets étant au demeurant à l'origine de l'efficacité des inhibiteurs beta-adrénergiques dans les troubles du rythme par réentrée.

Cette dépression de la conduction est particulièrement nette avec le dl-propranolol et avec le sotalol. Elle peut être rapportée au pouvoir beta-adrénolytique de ces deux substances puisque le d-propranolol, qui ne possède pas d'effet beta-bloquant, ne modifie pas les paramètres étudiés.

Cependant, lorsqu'une substance exerce, en plus de son pouvoir adrénolytique, une A.I.S., comme c'est le cas pour le pindolol, le practolol et l'alprénolol, elle ne déprime pas la conduction. Dans ces conditions, on peut raisonnablement dire que c'est l'A.I.S. qui apporte à la cellule de conduction une certaine protection vis-à-vis de l'effet dépresseur beta-adrénolytique. En effet, cette A.I.S., qui se comporte en quelque sorte comme l'isoprénaline, assure une pénétration calcique minimale et constante dans la cellule, assurant un niveau métabolique suffisant pour ne pas altérer significativement la conduction. D'ailleurs, il a été démontré que le pindolol et le practolol réduisent moins la pénétration intra-cellulaire du calcium que ne le fait le dl-propranolol (NAYLER et Coll., 1969b).

Parmi les substances beta-adrénolytiques étudiées ici et qui toutes exercent des propriétés antiarythmiques, celles qui possèdent une A.I.S. dépriment à l'évidence très peu ou pas la conduction auriculo-ventriculaire, minimisant d'autant le risque de B.A.V. complet.

Par ailleurs, les substances beta-adrénolytiques possédant une A.I.S. sont également celles qui dépriment le moins la contractilité myocardique.

Elles n'en sont pas moins d'excellents antiarythmisants, sans doute parce qu'imposant un niveau métabolique subnormal et constant, elles s'opposent néanmoins aux à-coups adrénergiques grâce à leur fonction beta-adrénolytique non moins puissante que celle des agents beta-adrénolytiques purs.

Enfin, il n'est pas impossible que la persistance d'un niveau métabolique minimal puisse induire une meilleure homogénéisation des voies de conduction que ne le ferait un agent plus dépresseur, homogénéisation nécessaire à l'abolition des phénomènes de réentrée.

Il semble donc que ce type de substances doive être préféré aux autres beta-bloquants en thérapeutique.

2) Altération de la conduction purkinjo-musculaire.

L'effet stabilisant de membrane (E.S.M.) apparaît jouer un rôle mineur dans la modification des différents paramètres étudiés, sauf précisément pour la PREV, reflet de la conduction purkinjo-musculaire.

En effet, le d-propranolol qui, aux doses utilisées (0,3 et 2 mg/kg I.V.) ne présente qu'un très faible pouvoir beta-adrénolytique (HOWE et SHANKS, 1966 ; KAUMANN et BLINKS, 1967), qui possède le même E.S.M. que le dl-propranolol (LUCCHESI et Coll., 1967 ; BARRETT et CULLUM, 1968 ; LEVY, 1968) mais pas d'A.I.S., ne modifie aucun des paramètres étudiés, sauf précisément la PREV, qui est significativement augmentée.

Cependant, les expériences faites avec la quinidine (NAYLER, 1966), chef de file des substances stabilisantes de membrane, ne permettent pas d'infirmer que l'E.S.M. n'interfère pas, pour une part du moins, avec les transferts calciques transmembranaires qui sont diminués, renforçant alors d'autant les effets des inhibiteurs beta-adrénolytiques sur la conduction.

De fait, pour les fortes doses d'alprénolol (2 mg/kg I.V.) où se développe un E.S.M. (SINGH et VAUGHAN-WILLIAMS, 1970a), et malgré l'A.I.S., on a pu observer une augmentation de la PREG, de la PRFG, ainsi que du Pvm. Ceci rend sans doute compte de la double potentialité de l'alprénolol vis-à-vis des troubles du rythme par réentrée, double potentialité contrebalancée néanmoins par un risque plus élevé d'induction de blocs auriculo-ventriculaires.

Ainsi, bien que l'E.S.M. semble jouer un rôle tout à fait secondaire dans la dépression auriculo-ventriculaire, il semble jouer un rôle important à la jonction purkinjo-musculaire. C'est à ce niveau que les substances qui possèdent un E.S.M. telles que le dl-propranolol, le d-propranolol et l'alprénolol augmentent les périodes réfractaires, c'est-à-dire la PREV.

Au contraire, les substances dépourvues d'E.S.M. comme le pindolol, le practolol et le sotalol n'ont pas d'effets significatifs.

Cette augmentation de la PREV, qu'on observe également avec la quinidine, pourrait jouer un rôle important dans la prévention des troubles du rythme par microcircuit de réentrée entre le purkinje et le muscle, source d'extrasystoles ventriculaires à couplage précoce, voire de fibrillation ventriculaire.

3) Altération de la conduction intra-atriale.

Un point mérite enfin de retenir l'attention au cours de cette étude comparative.

On remarque en effet que le propranolol, le sotalol, et, à un degré moindre, l'alprénolol, allongent les PREA. Or, celles-ci peuvent jouer un rôle non négligeable dans les variations quantitatives et qualitatives de la PREG témoin de la conduction sino-ventriculaire.

Sur le plan quantitatif, en effet, une PREA augmentée risque de bloquer le courant d'activation au sein même de l'oreillette sans préjuger alors de la conduction sous-jacente nodo-ventriculaire en particulier.

Sur le plan qualitatif, enfin, un allongement de la PREA s'accompagne de façon évidente d'un ralentissement de la conduction intra-atriale, risquant de présenter aux structures nodales un courant d'activation anormalement retardé, permettant d'autant la récupération fonctionnelle des voies nodo-ventriculaires.

Cette hypothèse est confirmée par l'examen des courbes portant en ordonnée l'intervalle $A_1 - A_2$ et en abscisse l'intervalle $St_1 - St_2$, et qui présente très fréquemment le même aspect en crosse de hockey, analogue donc à celles explorant la conduction sino-ventriculaire. Or, cet aspect caractéristique traduit un allongement du temps de transit intra-atrial.

Cette conduction intra-atriale demeure, en dépit des données actuellement disponibles sur la physiologie et l'anatomie des voies conductionnelles intra-atriales, encore mal connue et mal explorée.

Nous avons donc choisi de consacrer la dernière partie de notre travail à un étude plus fondamentale de ce transit intra-atrial et de ses modifications potentielles sous l'influence des deux inhibiteurs beta-adrénergiques utilisés en thérapeutique et qui se sont révélés expérimentalement capables d'allonger la PREA.

Chapitre VII

EFFETS DU DL-PROPRANOLOL ET DE L'ALPRENOLOL
SUR LA CONDUCTION INTRA-ATRIALE CHEZ LE CHIEN

Afin de préciser le rôle des voies de conduction intra-atriales spécialisées dans l'activation globale sino-ventriculaire, nous avons étudié l'influence sur celles-ci du propranolol et de l'alprénolol, utilisés ici plus en tant que réactifs pharmacologiques qu'en tant que substances médicamenteuses.

MODALITES PRATIQUES.

Le protocole utilisé a été celui que nous avons retenu et présenté au chapitre IV - paragraphe III. Cependant, nous avons tracé cette fois non seulement les courbes représentant l'évolution de l'intervalle $V_1 - V_2$ en fonction de $St_1 - St_2$, mais aussi celles illustrant l'évolution du temps de transit $A_1 - A_2$ en fonction de l'intervalle $St_1 - St_2$.

La Figure 28 illustre schématiquement les modifications successives dans la conduction intra-atriale induite par la diminution progressive des intervalles $St_1 - St_2$ de stimulation.

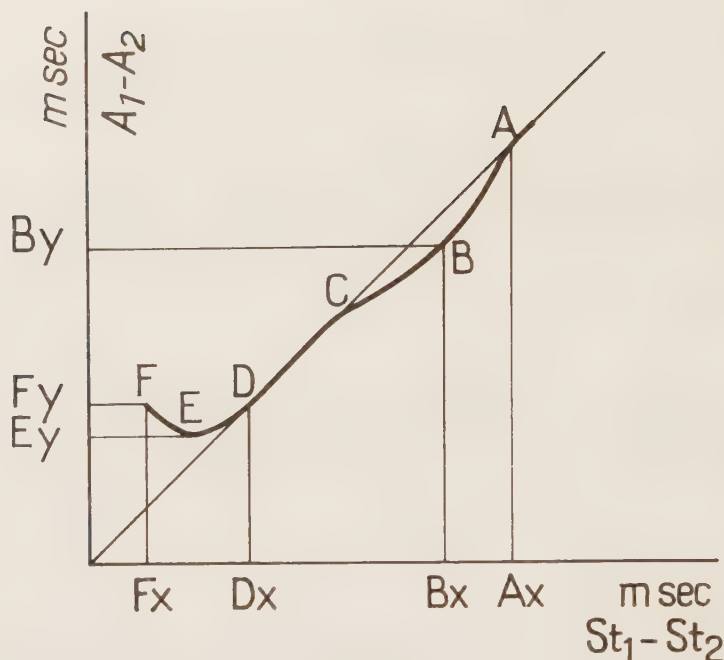


Figure 28.

1) Jusqu'au point A (seuil de la supernormalité), les intervalles de stimulation $St_1 - St_2$ sont égaux aux intervalles de réponses auriculaires $A_1 - A_2$.

2) Du point A au point C (zone de supernormalité), les intervalles de stimulation $St_1 - St_2$ sont supérieurs aux intervalles de réponses $A_1 - A_2$ passant par un minimum en B.

3) En deçà du point D, les intervalles de stimulation $St_1 - St_2$ sont inférieurs aux réponses $A_1 - A_2$ traduisant l'entrée en période réfractaire d'une partie plus ou moins grande des voies de conduction.

E_y définit la PRFA.

F_x définit la PREA.

Les mesures ont été effectuées à l'état basal et 30 minutes après administration I.V. de l'une des deux substances suivantes :

- chlorhydrate de dl-propranolol, 0,3 et 2 mg/kg ;
- chlorhydrate de dl-alprénolol, 0,3 et 2 mg/kg.

Ces doses sont équivalentes en ce qui concerne leur pouvoir beta-adrénoLytique in vivo (ABLAD et Coll., 1967).

Ces substances ont été étudiées chacune sur 5 chien bâtards pesant entre 10 et 14 kg de l'un ou l'autre sexe.

RESULTATS.

Les Tableaux XI et XII indiquent respectivement les valeurs de base des différents paramètres explorés et leurs modifications sous alprenolol et propranolol.

Les Figures 29, 30 et 31 illustrent sous forme de diagramme les modifications de la conduction intra-atriale et ses conséquences, induites par l'alprenolol et le propranolol.

Tableau XI

Effets de l'alprenolol sur la conduction intra-atriale chez le Chien
(Chaque paramètre est exprimé en msec $\pm$ S.E.M.)

	Témoins	Alprenolol 0,3 mg/kg	Alprenolol 2 mg/kg
Seuil de supernormalité (Ax)	233,2 $\pm$ 9,7	280,0 ^b $\pm$ 5,5	266,0 ^a $\pm$ 9,9
Valeur de St ₁ - St ₂ pour la supernormalité maximale (Bx)	222,6 $\pm$ 9,7	252,6 ^a $\pm$ 4,9	248,0 $\pm$ 11,6
Valeur de A ₁ - A ₂ pour la supernormalité maximale (By)	213,6 ^e $\pm$ 8,9	240,0 ^{a,d} $\pm$ 6,3	232,0 ^e $\pm$ 10,7
Seuil du délai de conduction intra-atrial (Dx).	169,0 $\pm$ 2,4	188,0 ^a $\pm$ 7,8	186,0 ^a $\pm$ 6,8
PRFA (Ey)	162,4 $\pm$ 1,9	185,0 ^a $\pm$ 6,7	178,0 ^a $\pm$ 6,4
PREA (Fx)	142,0 $\pm$ 4,9	152,0 $\pm$ 9,2	162,0 $\pm$ 8,6
Valeur de A ₁ - A ₂ à la PREA	169,2 $\pm$ 3,1	197,0 ^c $\pm$ 2,0	192,4 ^a $\pm$ 8,1

a : significativement différent des valeurs témoins, $p < 0,05$

b : significativement différent des valeurs témoins, $p < 0,01$

c : significativement différent des valeurs témoins, $p < 0,001$

d : significativement différent de la valeur Bx correspondante, $p < 0,05$

e : significativement différent de la valeur Bx correspondante, $p < 0,01$

Tableau XII

Effets du dl-propranolol sur la conduction intra-atriale chez le Chien.
(Chaque paramètre est exprimé en msec $\pm$ S.E.M.)

	Témoins	dl-propranolol 0,3 mg/kg	dl-propranolol 2 mg/kg
Seuil de supernormalité (Ax)	235,0 $\pm$ 2,0	285,0 $\pm$ 6,1	270,0 ^b $\pm$ 8,1
Valeur de St ₁ - St ₂ pour la supernormalité maximale (Bx)	215,0 $\pm$ 2,0	235,0 ^c $\pm$ 2,0	232,5 ^b $\pm$ 2,5
Valeur de A ₁ - A ₂ pour la supernormalité maximale (By)	195,0 ^e $\pm$ 2,0	210,0 ^{a,e} $\pm$ 4,1	210,0 ^{a,d} $\pm$ 4,1
Seuil du délai de conduction intra-atrial (Dx)	158,0 $\pm$ 6,6	178,0 ^a $\pm$ 10,2	187,0 ^b $\pm$ 5,4
PRFA (Ey)	158,0 $\pm$ 6,6	174,0 ^a $\pm$ 8,7	178,0 ^b $\pm$ 8,2
PREA (Fx)	138,0 $\pm$ 7,4	156,0 ^b $\pm$ 6,8	168,0 ^a $\pm$ 7,8
Valeur de A ₁ - A ₂ à la PREA	160,0 $\pm$ 7,1	178,4 ^a $\pm$ 8,3	187,0 ^b $\pm$ 10,2

a : significativement différent des valeurs témoins, $p < 0,05$

b : significativement différent des valeurs témoins, $p < 0,01$

c : significativement différent des valeurs témoins, $p < 0,001$

d : significativement différent de la valeur Bx correspondante, $p < 0,05$

e : significativement différent de la valeur Bx correspondante, $p < 0,01$

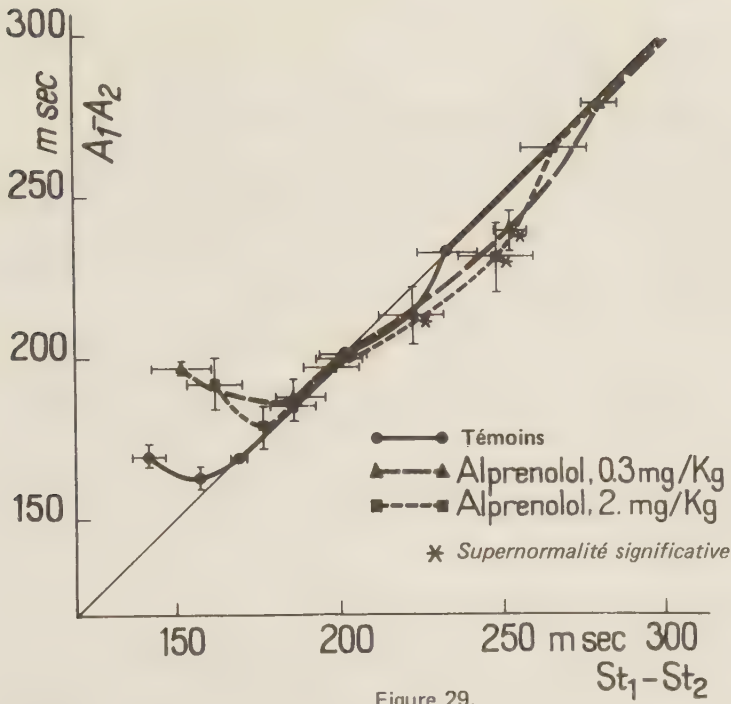


Figure 29.

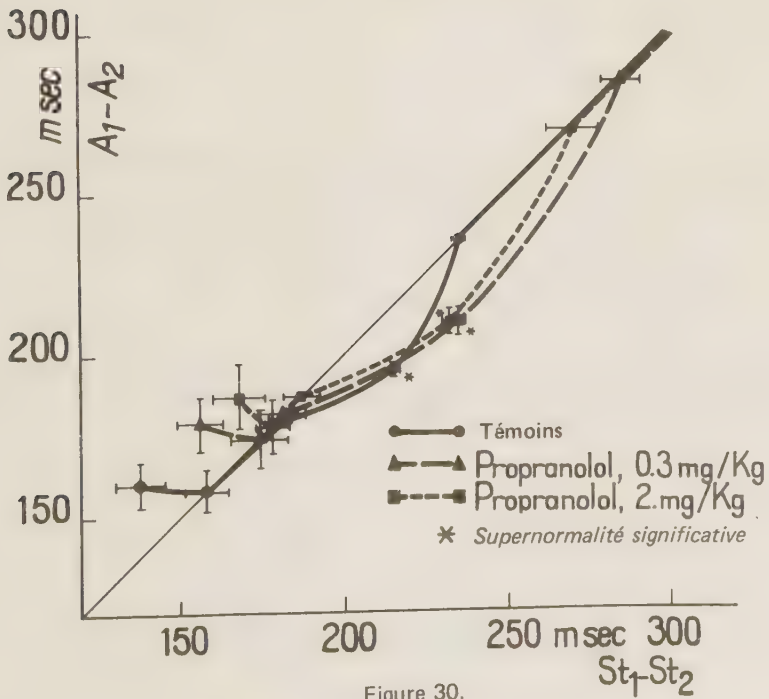


Figure 30.

Plusieurs points apparaissent sur ces tableaux et figures :

1) Conduction supernormale dans l'oreillette.

Une conduction supernormale intra-auriculaire, c'est-à-dire une conduction apparemment accélérée, a été observée à l'état basal chez 9 des 10 chiens étudiés. L'alprénolol (Figure 29, 5 chiens) et le dl-propranolol (Figure 30, 4 chiens) induisent qualitativement et quantitativement les mêmes effets : une supernormalité significative était encore observée mais apparaissait plus tôt.

Les valeurs de Ax et Bx sont significativement augmentées.

Bien plus, pour chacun des deux beta-bloquants, on n'observait pas de différence entre les effets induits par 0,3 et 2 mg/kg des deux substances.

Chez un chien où l'on n'avait pas observé de supernormalité à l'état basal, le phénomène a été démasqué par l'administration du dl-propranolol.

2) Délai de conduction intra-atriale.

En deçà du point D, la vitesse de conduction intra-atriale se réduit progressivement. En effet, l'intervalle $A_1 - A_2$ continue de décroître mais moins que $St_1 - St_2$, passe par une valeur minimale ($Ey = PRFA$) puis augmente franchement jusqu'au point F où St_2 n'est plus propagé à l'oreillette.

Cette courbe typique en crosse de hockey a été observée chez les 10 chiens.

L'alprénolol ralentit la conduction intra-atriale et augmente significativement la PRFA (Figure 29 ; Tableau XI).

La PREA n'a été, quant à elle, augmentée que très peu de manière non significative (Figure 29 ; Tableau XI).

Il n'a pas été noté d'effets différents aux doses de 0,3 et 2 mg/kg d'alprénolol.

Le dl-propranolol (0,3 et 2 mg/kg) augmente aussi le délai de conduction intra-atriale et augmente significativement la PRFA et la PREA (Figure 30 ; Tableau XII).

Il n'a pas été noté d'effets différents aux doses de 0,3 et 2 mg/kg.

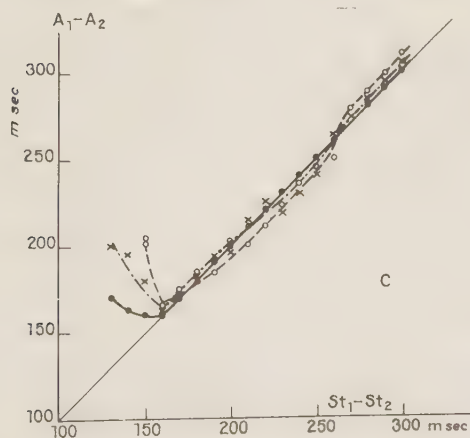
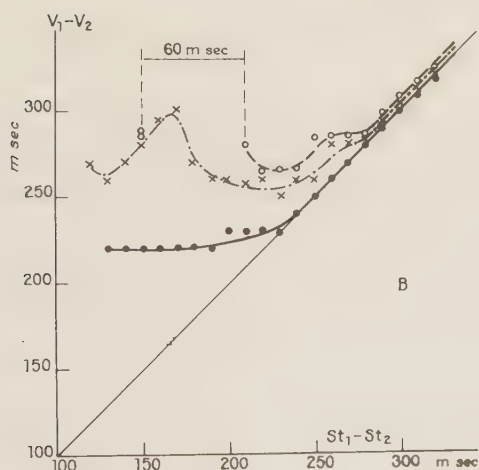
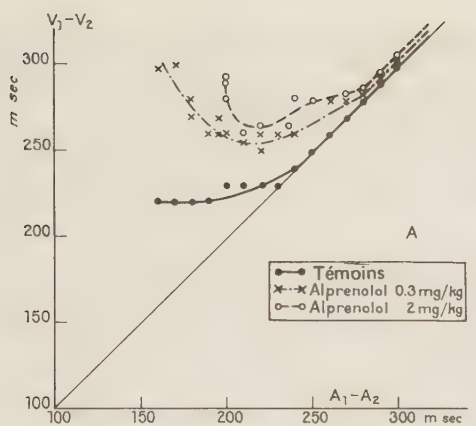


Figure 31.

3) Phénomène du "gap" à la jonction auriculo-nodale.

Ce phénomène n'a pu être observé que sur un seul des dix chiens étudiés et ayant reçu de l'alprenolol.

La Figure 31 illustre la dynamique des conductions intra-atriale (Figure 31 C), nodo-ventriculaire (Figure 31 A) et globale (Figure 31 B).

A l'état basal, les courbes typiques en crosse de hockey peuvent être observées pour les intervalles $A_1 - A_2$, $V_1 - V_2$ et $V_1 - V_2$, lorsqu'on raccourcit respectivement les intervalles $St_1 - St_2$, $A_1 - A_2$ et $St_1 - St_2$.

L'alprénolol à la dose de 0,3 mg/kg déprime à la fois la conduction intra-atriale (Fig. 31 C) et nodo-ventriculaire (Fig. 31 A) et augmente la PRFN.

On note sur le diagramme de la conduction globale un tracé diphasique.

La diminution de vitesse de conduction observée initialement quand les intervalles $St_1 - St_2$ sont réduits de 280 à 170 msec (Fig. 31 B) est due à la dépression simultanée de la conduction nodo-ventriculaire. Cette période est suivie d'une amélioration paradoxale de la conduction, lorsque $St_1 - St_2$ est encore réduit de 170 à 120 msec (Fig. 31 B).

L'alprénolol à la dose de 2 mg/kg déprime encore plus les vitesses de conduction intra-atriale et nodo-ventriculaire et accroît les PRFN, PREN (200 msec) et PREA (150 msec) (Fig. 31 A-C).

Simultanément, un "gap" ou bloc de conduction était observé entre les voies de conduction intra-atriales et les voies sous-jacentes (Fig. 31 B). Ce gap s'étend sur une période de 60 msec (échelle des intervalles $St_1 - St_2$).

En effet, après une diminution initiale et progressive de la vitesse de conduction pour des intervalles $St_1 - St_2$ compris entre 280 et 210 msec (c'est-à-dire approximativement la PREN), la conduction est complètement abolie mais reprend lorsque $St_1 - St_2$ est encore réduit à 150 msec.

Cette valeur (150 msec) est égale à la PREA ; c'est la raison pour laquelle la conduction auriculo-ventriculaire n'a pu être étudiée en deçà de ce point.

DISCUSSION.

Le phénomène de conduction supernormale dans l'oreillette a été déjà décrit chez le Chien (CHILDERS et Coll., 1968) et chez l'Homme (AGHA et Coll., 1972).

Le phénomène siégeant, semble-t-il, exclusivement sur les fibres de conduction explique qu'il fasse l'objet d'études contradictoires quant à son existence même. Sa mise en évidence dépend, semble-t-il, du lieu et du mode d'enregistrement utilisé (LEWIS et MASTER, 1925 ; ORIAS et Coll., 1950).

Différents mécanismes ont été invoqués pour expliquer le phénomène de supernormalité :

- depuis des décharges vagues réflexes aux systoles, mais le phénomène persiste sous atropine (CHILDERS et Coll., 1968),
- jusqu'aux variations systolo-diastoliques du potassium extramembranaire (AGHA et Coll., 1972).

Une autre hypothèse pourrait reposer sur le fait que les voies de conduction intra-atriales ne sont pas homogènes, avec au moins deux types de fibres, les unes conduisant lentement et présentant une période réfractaire longue, les autres conduisant rapidement avec une période réfractaire courte.

A l'état basal, le courant d'activation parcourerait les deux types de fibres, mais lorsque $St_1 - St_2$ est progressivement réduit, la repolarisation est incomplète dans les fibres lentes, la conduction se faisant alors par les fibres rapides, expliquant la supernormalité.

Après propranolol, dont on sait qu'il réduit in vitro la période réfractaire des cellules de type nodal (DAVIS et TEMTE, 1968), la supernormalité devrait apparaître plus tard, c'est-à-dire pour des intervalles $St_1 - St_2$ plus courts qu'à l'état basal.

En fait, dans nos expérimentations in vivo, la supernormalité apparaît plus tôt probablement parce que le propranolol et aussi l'alprénolol, en réduisant la vitesse de dépolarisation, décroît la vitesse de conduction dans les deux types de fibres, si bien que le courant d'activation se propage plus volontiers par les fibres les plus rapides, les plus lentes se trouvant encore en période réfractaire.

Le fait que, chez un des chiens qui ne présentait pas de supernormalité intra-atriale à l'état basal, le phénomène se soit démasqué sous propranolol nous paraît un argument en faveur de cette hypothèse (LHOSTE et Coll., 1974).

L'accroissement progressif du délai de conduction dans le tissu nodal soumis à des intervalles de stimulation de plus en plus brefs est un phénomène bien connu. Ainsi, des courbes en crosse de hockey ont déjà été décrites au niveau de la conduction nodo-ventriculaire (KRAYE et Coll., 1951 ; MOE et Coll., 1956 ; WIT et Coll., 1970), mais également au niveau intra-atrial (CHILDERS et Coll., 1968, AGHA et Coll., 1972).

La dépression de la conduction apparaît dès que tout ou partie du tissu étudié entre en période réfractaire totale (P.R.T.).

Ce fait correspond à une augmentation de l'intervalle $St_2 - A_2$ donc de $A_1 - A_2$ quand l'intervalle $St_1 - St_2$ est diminué.

Ce délai observé peut être attribué au fait que le courant d'activation rencontre devant lui un tissu de moins en moins repolarisé et par voie de conséquence de plus en plus "visqueux".

Cependant, l'action des beta-bloquants qui accroissent manifestement cette viscosité des voies de conduction intra-atriales ne peut être attribuée à la modification de la période réfractaire totale de la cellule puisqu'il a été démontré in vitro que le propranolol tend à accélérer la repolarisation et à abolir la conduction décrementielle des fibres de Purkinje in vitro (DAVIS et TEMTE, 1968).

Bien qu'on puisse penser que le comportement des fibres de Purkinje puisse différer in vivo d'in vitro, il apparaît bien plus sûrement que c'est en diminuant la vitesse de dépolarisation cellulaire (MORALES-AGUILERA et VAUGHAN-WILLIAMS, 1965) et par conséquent la conduction que les beta-bloquants ralentissent la vitesse de conduction et augmentent les périodes réfractaires intra-atriales.

Les conséquences de l'augmentation du délai de conduction intra-atrial est bien illustré par la mise en évidence d'un phénomène de gap entre l'oreillette et les voies de conduction sous-jacentes. Cependant, ce gap n'est descriptible que si l'intervalle $A_1 - A_2$ est supérieur à la PREN.

Bien plus, l'augmentation de viscosité des voies de conduction nodo-ventriculaires apparaît (Fig. 31 A) pour des valeurs de l'intervalle $A_1 - A_2$ supérieures à celles de $St_1 - St_2$ pour lesquelles l'augmentation de viscosité des voies de conduction intra-atriales survient (Fig. 31 C).

Enfin, les courbes qui montrent l'évolution des conductions globales (Fig. 31 B) et nodo-ventriculaire (Fig. 31 A) sous l'influence de l'alprénolol, inhibiteur beta-adrénergique dès la dose de 0,3 mg/kg (ABLAD et Coll., 1967) sont parfaitement superposables pour des valeurs des intervalles $A_1 - A_2$ et $St_1 - St_2$ comprises entre 280 et 170 msec.

Si l'intervalle $A_1 - A_2$ est encore réduit jusqu'à atteindre la PREN, la conduction auriculo-ventriculaire est interrompue (Fig. 31 A).

Cependant, lorsque $St_1 - St_2$ est réduit encore, le délai de conduction intra-atrial induit par l'alprénolol et faisant croître l'intervalle $A_1 - A_2$ est si prolongé que l'activation A_2 se présente suffisamment tard aux voies de conduction nodo-ventriculaires pour être encore conduit.

Ainsi s'explique l'amélioration paradoxale de la conduction

observée lorsque l'intervalle de stimulation $St_1 - St_2$ est inférieur à 170 msec (Fig. 31 B).

Pour des doses de 2 mg/kg, l'alprénolol exerce non seulement un effet beta-bloquant, mais aussi un E.S.M. (VAUGHAN-WILLIAMS, 1966, 1970), effet stabilisant de membrane qui induit à la fois un ralentissement supplémentaire dans la conduction nodo-ventriculaire (Fig. 31 A) et intra-atriale d'un côté et de l'autre, une augmentation de la PREN et de la PREA.

Il s'ensuit que la réduction de $St_1 - St_2$ qui engendre une réduction de $A_1 - A_2$ entraîne un bloc auriculo-ventriculaire lorsque l'intervalle $A_1 - A_2$ est inférieur à la PREN (200-210 msec) (Fig. 31 B). Pour ces valeurs, en effet, l'accroissement de la "viscosité" des voies de conduction intra-atriales n'est pas encore suffisant et ce n'est qu'à partir d'un intervalle de stimulation égal à 150 msec que le délai de conduction intra-atrial est suffisamment grand pour dépasser la PREN et permettre à l'activation atriale A_2 d'être conduite à nouveau aux ventricules (Fig. 31 B).

Un tel phénomène est analogue à celui décrit précédemment chez le Chien et chez l'Homme dans les voies de conduction ventriculaires et à la jonction purkinjo-musculaire (HOFFMAN et Coll., 1963 ; MENDEZ et Coll., 1964 ; MOE et Coll., 1965 ; DAMATO et Coll., 1969 ; WIT et Coll., 1970).

Sur le plan pharmacologique, les effets engendrés par le propranolol et l'alprénolol, qui possèdent en commun le pouvoir beta-adréno-lytique et l'E.S.M., montrent une différence. En effet, alors que les deux substances augmentent de manière significative la PRFA, seul le propranolol augmente également la PREA. On observe également la même différence entre les deux substances au niveau de la PRFN et de la PREN, ce qui témoigne de ce que l'alprénolol a moins tendance à bloquer et la conduction intra-atriale et la conduction auriculo-ventriculaire pour une dose égale.

Par ailleurs, on n'a pas observé de différence entre les effets engendrés par l'une ou l'autre des deux substances entre la dose de 0,3 et celle de 2 mg/kg. Ceci renforce notre hypothèse selon laquelle c'est l'effet beta-adréno-lytique et non l'E.S.M. qui est responsable du risque de bloc.

Enfin, il apparaît que l'allongement du temps de transit intra-atrial induit par les beta-bloquants est un phénomène extrêmement important dans la mesure où il est susceptible d'améliorer paradoxalement la conduction auriculo-ventriculaire sous-jacente.

Chapitre VIII

DISCUSSION GENERALE

Différents arguments électrophysiologiques tendent à autonomiser les voies de conduction intra-atriales. En effet, ces voies diffèrent des cellules musculaires par :

- une vitesse de dépolarisation plus rapide (WAGNER et Coll., 1966),
- une vitesse de conduction plus grande (WAGNER et Coll., 1966),
- une plus grande résistance à l'élévation du potassium extracellulaire (DE MELLO et HOFFMAN, 1960 ; VASSALLE et HOFFMAN, 1965).

Les résultats que nous avons obtenus renforcent cette hypothèse, dans la mesure où un tissu musculaire pur ne saurait être le siège ni d'un décrétement ni d'une supernormalité. Cette dernière a déjà été précédemment décrite à l'état basal chez l'Homme comme chez le Chien. Nos résultats qui, non seulement retrouvent ce phénomène, mais surtout démontrent que des substances médicamenteuses comme le propranolol et l'alprénolol peuvent renforcer et bien plus démasquer ce phénomène quand il n'existe pas à l'état basal, constituent des arguments majeurs en faveur d'une non homogénéité de l'oreillette, manque d'homogénéité non seulement entre fibres conductionnelles d'une part et tissu musculaire d'autre part, mais encore au sein même de ces fibres conductionnelles dont certaines sont à même de propager l'activation plus vite que d'autres.

En ce qui concerne le décrétement conductionnel qui est la caractéristique d'un tissu de conduction spécialisé, sa mise en évidence au niveau de l'oreillette est encore un argument en faveur de l'existence d'un tissu nodal intra-atrial.

Enfin, la possibilité d'apparition d'un gap A-V sous substances médicamenteuses, comme nous l'avons vu avec l'alprénolol, peut, en clinique, masquer un bloc auriculo-ventriculaire qui, lorsqu'il surviendra, sera d'autant plus grave que ces substances dépriment l'activité spontanée du tissu nodal sous-jacent, diminuant d'autant les chances d'un rythme idio-ventriculaire.

Les effets engendrés par l'isoprénaline d'une part, les inhibiteurs beta-adrénergiques d'autre part, sur la dynamique de la conduction sino-ventriculaire, mettent l'accent sur l'importance du maintien au niveau de la cellule conductionnelle d'une activité métabolique compatible avec la pérennisation d'une activité dromotrope.

De nombreux arguments biochimiques accréditent l'hypothèse selon laquelle le calcium ionisé joue ici un rôle fondamental.

Sa pénétration intracellulaire que favorise toute activité agoniste beta-adrénergique va considérablement augmenter l'activité métabolique de la cellule (LUNDHOLM et SVEDMYR, 1964 ; MAYER et Coll., 1963 ; HORN BROOK et BRODY, 1963) et, par voie de conséquence, les échanges actifs transmembranaires des cations responsables de la dépolarisation et la repolarisation (KASSELBAUM et VAN DYKE, 1966). Aussi, si la vitesse de dépolarisation est augmentée, il s'ensuit une augmentation de la vitesse de conduction (WEIDMAN, 1955).

On comprend ainsi que l'isoprénaline, agoniste complet, ou les inhibiteurs beta-adrénergiques possédant un A.I.S. vont respectivement favoriser la conduction ou permettre dans une certaine mesure son maintien lorsqu'elle est déprimée par la fonction beta-adréno-lytique.

Au contraire, les beta-bloquants qui ne possèdent pas d'A.I.S. vont, comme le propranolol ou le sotalol, réduire l'activité métabolique de la cellule (FLECKENSTEIN, 1970). En effet, en bloquant l'entrée du calcium dans la cellule et en déprimant l'utilisation des phosphates riches en énergie qui vont s'accumuler inemployés, ils vont diminuer les échanges actifs de cations responsables de la qualité de la conduction, expliquant alors les risques de blocs.

Cette propriété bloquante vis-à-vis du calcium est d'ailleurs partagée, et parfois de façon plus importante, par d'autres médicaments antiarythmiques comme le vérapamil ou la prénylamine.

Parmi les inhibiteurs beta-adrénergiques expérimentés dans ce travail et qui tous possèdent de réelles propriétés antiarythmiques, il apparaît nettement que ceux qui possèdent une A.I.S. n'altèrent que peu ou pas la conduction auriculo-ventriculaire, diminuant d'autant le risque de bloc.

Par ailleurs, pour des raisons analogues, concernant le transferts transmembranaire du calcium (KATZ, 1970), ce sont aussi ces beta-bloquants possédant une A.I.S. qui dépriment le moins la contractilité.

Il apparaît donc théoriquement logique de les choisir en thérapeutique.

Enfin, sur le plan de la pharmacologie prévisionnelle, la méthode que nous avons utilisée permet très rapidement de déterminer

le risque potentiel de blocs auriculo-ventriculaires auxquels peut exposer l'utilisation d'un nouveau beta-bloquant et plus généralement de tout autre nouvel antiarythmisant.

Cependant, toutes ces expérimentations ont été effectuées chez l'animal présumé sain dont les PREG de base laissent préjuger une conduction normale. De ce fait, l'extrapolation à l'Homme et à plus forte raison au malade dépend certainement pour une large part de l'état fonctionnel et métabolique des voies de conduction avant traitement.

L'estimation pré-thérapeutique de l'état fonctionnel devrait, en permettant l'extrapolation, ouvrir la porte à la pharmacologie clinique.

CONCLUSIONS

- 1 - Les modifications de la conduction sino-ventriculaire induites par les agonistes et les antagonistes du système beta-adrénergique ont été étudiées chez le Chien par une méthode de stimulation couplée à prématurité croissante, permettant la mesure des périodes réfractaires effectives et fonctionnelles atriale, nodoventriculaire et globale.
- 2 - Des phénomènes de conduction supernormale amplifiés ou démasqués par les inhibiteurs beta-adrénergiques, et de conduction décrémente renforcés par ces mêmes substances ont été observés au niveau de l'oreillette. Ainsi a été démontrée l'existence de voies de conduction spécialisées intra-atriales et soulignée leur importance physiologique.
- 3 - L'isoprénaline qui accroît le niveau du métabolisme cellulaire raccourcit la durée des périodes réfractaires effectives, notamment globale, et à un degré moindre, atriale et nodale.
- 4 - Les beta-bloquants, dépourvus d'effet agoniste partiel et qui réduisent l'activité métabolique de la cellule, allongent toutes les périodes réfractaires effectives, exposant donc aux risques de blocs conductionnels. A l'inverse, les beta-bloquants possédant un effet agoniste partiel ne dépriment que peu ou pas la conduction, probablement en raison du maintien d'une activité métabolique minimale.
- 5 - L'activité intrinsèque beta-stimulante joue donc un rôle important dans la prévention des risques de blocs auriculo-ventriculaires tandis que l'effet stabilisant de membrane ne paraît pas impliqué dans la dépression de la fonction dromotrope.

Vu, le Président de Thèse,
Professeur J.R. BOISSIER

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine Paris-Sud,
Professeur J.P. ETIENNE

Vu et Permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- ABLAD B., BROGARD M. et EK L. : Pharmacological properties of H 56/28, a β -adrenergic receptor antagonist.- Acta Pharmacol.Toxicol., 1967, 25, Suppl. 2, 9-40.
- AGHA A.S., CASTILLO C.A., CASTELLANOS A., Jr, MYERBURG R.J. et TESSLER M.P. : Supernormal conduction in the human atria.- Circulation, 1972, 46, 522-527.
- AHLQUIST R.P. : A study of adrenotropic receptors.- Amer.J.Physiol., 1949, 153, 586-600.
- ANDERSON W.A.D. et DMYTRYK E.T. : Primary tumor of the heart containing epithelium like elements.- Am.J.Path., 1946, 22, 337-343.
- ARNOULD P., DUCHENE MARULLAZ P., BOULANGE M. et SCHAFF G. : Le tonus chronotrope des nerfs extrinsèques du coeur chez le Chien.- C.R.Soc.Biol., 1963, 157, 1069-1071.
- BACHMANN G. : The inter-auricular time interval.- Am.J.Physiol., 1916, 41, 309-315.
- BARRETT A.M. et CULLUM V.A. : The biological properties of the optical isomers of propranolol and their effects on cardiac arrhythmias.- Brit.J.Pharmacol., 1968, 34, 43-55.
- BARRETT A.M. et CARTER J. : Comparative chronotropic activity of β -adrenoreceptive antagonists.- Brit.J.Pharmacol., 1970, 40, 373-381.
- BAZETT H.C. : An analysis of the time relations of electrocardiograms.- Heart, 1920, 7, 353-370.
- BIGGER J.T., MANDEL W.J. : Effect of lidocaine on conduction in canine purkinje fibers and at ventricular muscle-purkinje fiber junction.- J.Pharmacol.Exp.Ther., 1970, 172, 239-254.

- BLACK J.W. et PRICHARD B.N.C. : Activation and blockade of beta-adrenoreceptors in common cardiac disorders. - *Br. Med. Bull.*, 1972, 29, 163-168.
- BLACK J.W. et STEPHENSON J.S. : Pharmacology of a new beta-receptor blocking compound nethalide (Pronethalol). - *Lancet*, 1962, ii, 311-314.
- BOISSIER J.R., GIUDICELLI J.F., WITCHITZ S., VIARS P. et LARNO S. : Etude expérimentale chez le cobaye du mécanisme d'action de certains anti-arythmisants. - *Arch. Mal. Coeur*, 1970, 63, 1573-1586.
- BRICK I., HUTCHINSON K.J., MC DEVITT D.G., RODDIE I.C. et SHANKS R.G. : Comparison of the effects of ICI 50172 and Propranolol on the cardio-vascular responses to adrenalin, isoprenaline and exercise. - *Brit. J. Pharmacol.*, 1968, 34, 127-140.
- CAGIN N.A., KUNSTADT D., WOLFISH P. et LEWITT B. : The influence of heart rate on the refractory period of the atrium and A.V. conducting system. - *Am. Heart J.*, 1973, 85, 358-366.
- CARMELIET E. et VEREECKE J. : Adrenaline and the plateau phase of cardiac action potential. - *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1969, 313, 300-315.
- CHILDERS R.W., MEREDITH J. et MOE G.K. : Supernormality in Bachmann's bundle, an in vitro and in vivo study in the dog. - *Circ. Res.*, 1968, 22, 363-370.
- CORABOEUF E. : Electrophysiologie de la fibre cardiaque et ses bases ioniques. In : *Pharmacologie clinique des troubles du rythme et de la contraction cardiaque*. - Sandoz éd., 1971, 45-55.
- CORABOEUF E., ZACOUTO F., GARGOUIL Y.M. et LAPLAUD J. : Mesure de la résistance membranaire du myocarde ventriculaire de mammifère au cours de l'activité. - *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1958, 246, 2934.
- CORABOEUF E. : Bases électrolytiques du potentiel d'action cardiaque. - *Acta Cardiologica*, 1973, XVII, 86-102.
- COUMEL Ph. : L'utilisation de l'Isoprénaline dans les troubles du rythme. In : *Pharmacologie clinique des troubles du rythme et de la contraction cardiaque*. - Symposium Sandoz, Paris, 1971, 268-270.

- COUMEL Ph. et WAYNBERGER M.: Les tachycardies par rythme rétrograde au cours du syndrome de Wolff Parkinson White. - *Coeur Méd.Int.*, 1972, 11, 77-93.
- CRANEFIELD P.F., WIT A.L. et HOFFMAN B.F.: Genesis of cardiac arrhythmias. - *Circulation*, 1973, 47, 190-204.
- CRANEFIELD P.F., KLEIN H.O. et HOFFMAN B.F.: Conduction of the cardiac impulse. - *Circulat.Res.*, 1971, 28, 199-219.
- DAMATO A.N., LAU S.H., HELFANT R.H., STEIN E., BERKOWITZ W.D. et COHEN S.I.: Study of atrio-ventricular conduction in man using electrode catheter recordings of His bundle activity. - *Circulation*, 1969, 39, 287-296.
- DAVIS L.D. et TEMTE J.V.: Effects of propranolol on the transmembrane potentials of ventricular muscle and Purkinje fibers in the dog. - *Circulation Res.*, 1968, 22, 661-677.
- DAWES G.S.: Synthetic substitutes for quinidine. - *Brit.J.Pharmacol.*, 1946, 1, 90-111.
- DECK K.A. et TRAUTWEIN W.: Ionic currents in cardiac excitation. - *Pflügers Arch.ges.Physiol.*, 1964, 280, 63-80.
- DE MELLO W.C. et HOFFMAN B.F.: Potassium ions and electrical activity of specialized cardiac fibers. - *Amer.J.Physiol.*, 1960, 199, 1125-1134.
- DENES P., WU D., DHINGRA R., PIETRAS R.J. et ROSEN K.M.: The effects of cycle length on cardiac refractory periods in man. - *Circulation*, 1974, 49, 32-41.
- DOHADWALLA A.N., FREEDBERG A.S. et VAUGHAN-WILLIAMS E.M.: The relevance of beta-receptor blockade to ouabain-induced cardiac arrhythmias. - *Brit.J.Pharmacol.*, 1969, 36, 257-267.
- DUCHENE MARULLAZ P., ARNOULD P., SCHAFF G., LAVARENNE J. et BILLAUD J.: Influence de la stimulation des voies cardio-accélératrices sur la conduction auriculo-ventriculaire. - *J.Physiol.Paris*, 1966, 58, 512.
- DUDEL J., PEPPER K., RUDEL R. et TRAUTWEIN W.: The effect of tetrodotoxin on the membrane current in cardiac muscle (Purkinje fibers). - *Pflügers Arch.ges.Physiol.*, 1967, 295, 213-226.

- DUNLOP D. et SHANKS R.G.: Selective blockade of adrenoreceptive beta-receptors in the heart.- *Brit.J.Pharmacol.*, 1968, 32, 201-218.
- DURRER D., VAN DAM R.T., FREUD G.C., JANSE M.J., MEIJLER F.L. et ARZBOECHER R.C.: Total excitation of the isolated human heart.- *Circ.Res.*, 1970, 41, 899-912.
- ERLIJ D. et MENDEZ C.: Adrenergic actions on heart rate, atrioventricular refractory period and intraventricular conduction in dogs.- *Arch.Int.Physiol.*, 1964, 72, 44-52.
- FABIATO A. et LAURENT D.: Mécanisme électrophysiologique cellulaire des troubles du rythme cardiaque. In : *Actualités cardio-vasculaires médico-chirurgicales.*- Ed.Masson et Cie, 1972, 1-25.
- FABIATO A. et CORABOEUF E.: Facteurs cellulaires de désynchronisation électrique ventriculaire.- *J.Physiol.Paris*, 1969, 61, 277-303.
- FLECKENSTEIN A.: Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions. In : *Calcium and the heart.*- P.Harris and L.Opie ed., Academic Press, London, 1971, 135-188.
- FONTAINE G., BRUHAT M., PLAGNE A., FONTALIRAN F., GROSGOGÉAT Y. et FACQUET J.: Le traitement des formes graves du syndrome de Wolff Parkinson White.- *Coeur Med.Int.*, 1972, 11, 329-338.
- FRIEDMAN W.F., POOL P.E. et JACOBOWITZ D.: Sympathic innervation of the developing rabbit heart : biochemical and histochemical comparisons of fetal, neonatal and adult myocardium.- *Circ.Res.*, 1968, 23, 25-32.
- FURCHGOTT R.T.: The receptors for epinephrine and norepinephrine (Adrenergic Receptors).- *Pharmacol.Rev.*, 1959, 11, 429-440.
- FURCHGOTT R.T.: The pharmacological differentiation of adrenergic receptors.- *Ann.N.-Y.Acad.Sci.*, 1967, 139, 553-571.
- GIUDICELLI J.F., SCHMITT H. et BOISSIER J.R.: Studies on dl-4 (2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-indole (LB 46), a new potent beta-adrenergic blocking drug.- *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 1969, 168, 116-126.

- GIUDICELLI J.F., TILLEMENT J.P. et BOISSIER J.R.: Activité beta-adrénolytique comparée in vitro et in vivo et fixation protéique.- J.Pharmacol.Paris, 1973,4,129-136.
- GOODMAN O., VAN DER STEEN A.B.M., VAN DAM R.T.: Endocardial and epicardial pathways of the canine right atrium.- Amer. J.Physiol.,1971,220,1-11.
- HAAS H.G., KERN R. et EINWACHTER H.M.: Electrical activity and metabolism in cardiac tissue : an experimental and theoretical study.- J.Membrane Biol.,1970,3,180-191.
- HAN J., MALOZZI A.M. et MOE G.K.: Sino-atrial reciprocation in the isolated rabbit heart.- Circulat.Res.,1968,22,355-362.
- HARRIS A.: Long term treatment of paroxysmal cardiac arrhythmias with propranolol.- Amer.J.Cardiol.,1966,18,431-437.
- HAUSWIRTH O., NOBLE D. et TSIEN R.W.: The dependence of plateau currents in cardiac Purkinje fibres on the interval between action potentials.- J.Physiol.Lond.,1972,222,27-49.
- HODGKIN A.L. and HUXLEY A.F.: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve.- J.Physiol.Lond.,1952,117,500-544.
- HOFFMAN B.F. et CRANFIELD P.F.: Electrophysiology of the heart.- Mc Graw-Hill Book Company ed., New York,1960,44-45.
- HOFFMAN B.F., MOORE E.N., STUCKEY J.H. et CRANFIELD P.F.: Functional properties of the atrioventricular conduction system.- Circulation Res.,1963,13,308-328.
- HOFFMAN B.F., PAES DE CARVALHO A., MELLO W.C. et CRANFIELD P.F.: Electrical activity of single fibers of the atrio-ventricular node.- Circ.Res.,1959,7,11-18.
- HOLSINGER J.W.A., WALLACE A.G. et SEALY W.C.: The identification and surgical significance of the atrial internodal conduction tracts.- Ann.Surg.,1968,167,447-453.
- HORNBROOK K.R. et BRODY T.M.: Effect of catecholamines on muscle glycogen and phosphorylase activity.- J.Pharmacol.Exp.Therap.,1963,139,277-283.
- HOWE R. et SHANKS R.G.: Optical isomers of propranolol.- Nature,1966,210,1386.

- IGNANO L.J. et SHIDEMAN F.E.: Appearance and concentrations of catecholamines and their biosynthesis in the embryonic and developing chick.- J.Pharmacol.Exp.Ther., 1968,159, 38-48.
- JAMES T.N.: The connecting pathways between the sinus node and A.V. node and between the right and the left atrium in the human heart.- Am.Heart J., 1963,66, 498-508.
- JAMES T.N.: Cardiac conduction system - fetal and post-natal development.- Amer.J.Cardiol., 1970,25, 213-226.
- JAMES T.N.: Evolution des conceptions de la pathogénie du syndrome de Wolff Parkinson White.- Acqu.nouv.Path.card.vasc., 1971,13, 173-204.
- JAMES T.N.: The sinus node as a servomechanism.- Circulation Res., 1973,32, 307-313.
- JAMES T.N. et KONDE W.N.: A clinico-pathologic study of heart block in a dog with remarks pertinent to the embryology of the cardiac conduction system.- Amer.J.Cardiol., 1969,24, 59-71.
- JAMES T.N., RUPE C.E. et MONTRO R.N.: Pathology of the cardiac conduction system in systemic lupus erythematosus.- Ann.Intern.Med., 1965,63, 402-410.
- KAUMANN A.J. et BLINKS J.R.: Comparative potencies of β -adrenergic blocking agents on isolated heart muscle.- Fed.Proc., 1967,26, 401.
- KASSELBAUM D.G. et VAN DYKE A.R.: Electrophysiological effects of Isoproterenol on Purkinje fibers of the heart.- Circulation Res., 1966,19, 940-946.
- KATZ B.: Nerve muscle and synapse.- McGraw-Hill book C°, 1966, 92.
- KEITH A. et FLACK M.W.: The auriculo-ventricular bundle of the human heart.- Lancet, 1906,2, 359-364.
- KOCH W.: Zur Entwicklung und Topographie der spezifischen Muskelsystem in Sängtierherzen.- Med.Klin., 1956,9, 77-95.
- KRAYER O., MANDOKI J.J. et MENDEZ C.: Studies on veratrum alkaloids.XVI.The action of epinephrine and of veratramine on the functional refractory period of the auriculo-ventricular transmission in the heart-lung preparation of the dog.- J.Pharmacol.Exp.Therap., 1951,103, 412-419.

- LANDS A.M., ARNOLD A., MC AULIFF J.P., LUDVENA F.L. et BROWN T.G.: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.- *Nature*, 1967, 214, 597-598.
- LEGATO M.J.: In : The Myocardial cell for the clinical cardiologist, Futura Publishing Company, 1973a, 132,
1973b, 155,
1973c, 174.
- LENFANT J., MIRONNEAU J., GARGOUIL Y.M. et GALAUD G. : Analyse de l'activité électrique spontanée du centre de l'automatisme cardiaque de lapin par les inhibiteurs de perméabilités membranaires.- *C.R.Acad.Sci.Paris*, 1968, 266, 901.
- LEVY J.V.: Myocardial and local anesthetic actions of β -adrenergic receptor blocking drugs : relationship to physiochemical properties.- *Europ.J.Pharmacol.*, 1968, 2, 250-257.
- LEWIS T. et MASTER A.M. : Conduction in mammalian heart.- *Heart*, 1925, 12, 209-269.
- LHOSTE F., GIUDICELLI J.F. et BOISSIER J.R.: Effects of propranolol and alprenolol on intra-atrial conduction in the dog.- *Europ.J.Pharmacol.*, 1974, 29, 15-21.
- LISH P.M., SHELANSKI M.V., LA BUDDE J.A. et WILLIAMS W.R.: Inhibition of cardiac chronotropic action of isoproterenol by sotalol (MJ 1999) in rat, dog and man.- *Curr.Ther.Res.*, 1967, 9, 311-324.
- LUCCHESI B.R., WHITSITT L.S. et STICKNEY J.L.: Antiarrhythmic effects of beta-adrenergic blocking agents.- *Ann.N.Y.Sci.*, 1967, 139, 940-951.
- LUNDHOLM L. et SVEDMYR N. : Comparative investigation of the calorogenic and lactic acid stimulating effects of isoprenaline and adrenaline in experiments on rabbits.- *Acta Physiol.Scand.*, 1964, 62, 60-67.
- MATSUDA K., HOSHI T. et KAMEYAMA S.: Action of Acetylcholine and Adrenaline upon the membrane potential of the atrioventricular node.- *Tohoku J.Exptl.Med.*, 1958, 16, 68-79.
- MAYER S.E., COTTEN M.de V. et MORAN N.C.: Dissociation of the augmentation of cardiac contractile force from the activation of myocardial phosphorylase by catecholamines.- *J.Pharmacol.Exp.Therap.*, 1963, 139, 275-282.

- MENDEZ C., HAN J. et MOE E.K.: Comparison of the effects of epinephrine and vagal stimulation upon the refractory periods of the A-V node and the bundle of His.- Naunyn Schmiedeb. Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., 1964, 248, 99-116.
- MENDEZ C. et MOE G.K.: Demonstration of a dual A.V. conduction system in the isolated rabbit heart.- Circulation Res., 1966, 19, 378-393.
- MENDEZ C., GRUHZIT C.C., MOE G.K.: Influence of cycle length upon refractory period of auricles, ventricles and A.V. node in the dog.- Am. J. Physiol., 1956, 184, 287-295.
- MINES G.R.: On dynamic equilibrium in the heart.- J. Physiol. Lond., 1913, 46, 349-383.
- MOE G.K., PRESTON J.B. et BURLINGTON H.: Physiologic evidence for a dual A-V transmission system.- Circulation Res., 1956, 4, 357-375.
- MOE G.K., MENDEZ C. et HAN J.: Aberrant A-V impulse propagation in the dog heart: a study of functional bundle branch block.- Circulation Res., 1965, 16, 261-286.
- MORALES-AGUILERA A. et VAUGHAN-WILLIAMS E.M.: The effects on cardiac muscle of beta-receptor antagonists in relation to their activity as local anaesthetics.- Brit. J. Pharmacol., 1965, 24, 332-338.
- NAKANO J. et KUSAHARI T.: Effect of beta-adrenergic blockade on the cardio-vascular dynamics.- Amer. J. Physiol., 1966, 210, 833-837.
- NAVARATNAM V.: The ontogenesis of cholinesterase activity within the heart and cardiac ganglia in man, rat, rabbit and guinea pig.- J. Anat., 1967, 99, 459-467.
- NAYLER W.G.: An effect of quinidine sulphate on the lipid facilitated transport of calcium ions in cardiac muscle.- Amer. Heart J., 1966, 71, 363-377.
- NAYLER W.G., STONE J., CARSON V., MC INNES I., MACK V. et LOWE T.E.: The effect of beta-adrenergic antagonists on cardiac contractions, myofibrillar ATPase activity, high energy phosphate stores and lipid - facilitated transport of calcium ions.- J. Pharmacol. Exp. Ther., 1969, 165, 225-232.

- NAYLER W.G. et MERRILLEES N.C.R.: Cellular exchange of calcium. In : Calcium and the heart.- P.Harris et L.Opie ed., Academic Press, London 1971, 24-65.
- NAYLER W.G. et CHANG A.: Cellular pharmacology of beta-blocking drugs. In : New perspectives in beta-blockade.- Ciba Publ., London, 1973, 41-71.
- NOBLE D.: A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and face-maker potential.- J.Physiol. London, 1962, 160, 317-352.
- ORIAS O., MC C.BROOKS C., SUCKLING E.E., GILBERT J.L. et SIEBENS A.A.: Excitability of the mammalian ventricle throughout the cardiac cycle.- Amer.J.Physiol., 1950, 163, 272-280.
- PAES DE CARVALHO A., ALMEIDA D.F.: Spread of activity through the atrio-ventricular node.- Circ.Res., 1960, 8, 801-809.
- PARMLEY W.W. et BRAUNWALD E.: Comparative myocardial depressant and antiarrhythmic properties of d-propranolol, dl-propranolol and quinidine.- J.Pharmacol,Exp.Ther., 1967, 158, 11-21.
- PAPP J.G. et VAUGHAN-WILLIAMS E.M.: A comparison of the antiarrhythmic actions of ICI 50172 and (-) propranolol and their effects on intracellular cardiac action potentials and other features of cardiac function.- Brit.J.Pharmacol., 1969, 37, 391-399.
- POWELL C.J. et SLATER I.H.: Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a di-chloro analog of isoproterenol.- J.Pharmacol,Exp.Therap., 1958, 122, 480-488.
- PRICHARD B.N.C. et GILLAM P.M.S.: Use of Propranolol (Inderal) in treatment of hypertension.- Brit.Med.J., 1964, ii, 725-734.
- PUECH P., LATOUR H., HERTAULT J. et GROLLEAU R.: L'ajmaline injectable dans les tachycardies paroxystiques et le syndrome de Wolff Parkinson White. Comparaison avec la procainamide.- Arch.Mal.Coeur, 1964, 57, 897-918.
- REUTER H.: Über die Wirkung von Adrenalin auf den cellulären Ca-Umsatz des Meerschweinchenvorhofs Naunyn-Schmiedeberg.- Arch,Exp.Path,Pharmakol., 1965, 251, 401-412.

- ROUGIER O., VASSART G., GARNIER D., GARGOUIL Y.M. et CORA-BOEUF E.: Existence and role of a slow inward current during the frog atrial action potential.- *Apflügers Arch.ges.Physiol.*, 1969, 308, 91-110.
- ROSENBLUETH A. et GARCIA RAMOS J.: Estudios sobre el flutter y la fibrilacion.- *Arch.Inst.Cardiol.Mexico*, 1974, 17, 441-452.
- ROWLANDS D.J., HOWITT G. et MARKMAN P.: Propranolol (Inderol) in disturbances of cardiac rhythm.- *Brit.Med.J.*, 1965, 1, 891-894.
- SANO T. et YAMAGISHI S.: Spread of excitation from the sinus node.- *Circ.Res.*, 1965, 16, 423-430.
- SASYNIUCK B. et MENDEZ C.: A mechanism for reentry in canine ventricular tissue.- *Circ.Res.*, 1971, 28, 3-15.
- SCALES B. et MC INTOSH D.A.D. : Effects of propranolol and its optical isomers on the radiocalcium uptake and the adenosine tri-phosphatases of skeletal and cardiac sarcoplasmic reticulum fraction (S.R.F.).- *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 1968, 160, 261-267.
- SCHAMROTH L.: Immediate effects of intravenous propranolol on various cardiac arrhythmias.- *Amer.J.Cardiol.*, 1966, 18, 438-443.
- SCHERF D. et SCHOTT A.: Extrasystoles and allied arrhythmias.- Heinemann, London, Toronto, 1953.
- SCHERF D. et SHOOKHOFF C.: Experimentelle Untersuchungen über die Umbrehr Extrasystole.- *Wien.Arch.inn.Med.*, 1926, 12, 501-518.
- SINGH B.N. et VAUGHAN-WILLIAMS E.M.: Local anaesthetic and antiarrhythmic actions of alprenolol relative to its effect on intracellular potentials and other properties of isolated cardiac muscle.- *Brit.J.Pharmacol.*, 1970, 38, 749-757.
- SINGH B.N. et VAUGHAN-WILLIAMS E.M.: A third class of anti-arrhythmic action. Effect on atrial and ventricular intracellular potentials and other pharmacological actions on cardiac muscle of MJ 1999 and AH 3474.- *Brit.J.Pharmacol.*, 1970, 39, 675-687.

- SINGH B.N. et VAUGHAN-WILLIAMS E.M.: The effect on cardiac muscle of the beta-adrenoreceptor blocking drugs LB 46 and INPEA in relation to their local anaesthetic action on nerve.- Brit.J.Pharmacol., 1971, 43, 10-22.
- SLOMAN G., ROBINSON J.S. et MCLEAN K.: Propranolol (Indoral) in persistent ventricular fibrillation.- Brit.Med.J., 1965, 1, 895-896.
- SODI PALLARES D. et COLDER R.M.: New bases of electrocardiography.- Mosby ed., StLouis, 1958.
- STEPHEN S.A.: Unwanted effects of Propranolol.- Amer.J.Cardiol., 1966, 18, 463-472.
- STOCK J.P.P.: Beta-adrenergic blocking drugs in the management of cardiac arrhythmias.- Amer.J.Cardiol., 1966, 18, 444-449.
- SVEDMYR N., JAKOBSSON B. et MALMBERG R.: Effects of sotalol and propranolol administered orally in man.- Europ.J.Pharmacol., 1969, 8, 79-82.
- SZEKELY P., JACKSON F., WYNNE N.A., VOHRA J.K., BATSON G.A. et DOW W.I.M.: Clinical observations on the use of propranolol in disorders of cardiac rhythm.- Amer.J.Cardiol., 1966, 18, 426-430.
- THOREL C.: Vorläufige Mitteilung über eine besondere verbindung zwischen der Cava superior und dem Hisschen Bündel.- München Med., 1909, 56, 2 159-172.
- TRAUTWEIN W.: Generation and conduction of impulses in the heart as affected by drugs.- Pharmacol.Rev., 1963, 15, 277-332.
- TRAUTWEIN W. et UCHIZONO K.: Electron microscopic and electrophysiologic studies of the pacemaker in the sino-atrial node of the rabbit heart.- Z.Zellforsch, 1963, 61, 96-109.
- TURNER J.R.B.: Propranolol in the treatment of digitalis-induced and digitalis-resistant tachycardias.- Amer.J.Cardiol., 1966, 18, 450-462.
- URTHALER F., KRAMES B.L. et JAMES T.N.: Selective effects of pentobarbital on automaticity and conduction in the intact canine heart.- Cardiovasc.Res., 1974, 8, 46-57.
- VASSALLE M. et HOFFMAN B.F.: The spread of sinus activation during potassium administration.- Circ.Res., 1965, 17, 285-295.

- VAUGHAN-WILLIAMS E.M.: Mode of action of beta-receptor antagonists on cardiac muscle.- *Amer.J.Cardiol.*, 1966, 18, 399-405.
- VAUGHAN-WILLIAMS E.M.: Classification of anti-arrhythmic drugs. In: Symposium on Cardiac Arrhythmias, eds.Sandoe E., Flendsted-Jensen E. et Olesen K.H. (A.B.Astra, Malmö).- 1970, 449-469.
- WAGNER M.L., LAZZARA R., WEISS R.M. et HOFFMAN B.F.: Specialized conducting fibers in the interatrial band.- *Circulation Res.*, 1966, 28, 502-518.
- WALE J., PUN L.Q. et RAND M.J.: The effects of ICI 50172 propranolol, pronethalol and MJ 1999 on beta-receptors.- *Europ. J.Pharmacol.*, 1969, 8, 25-35.
- WALLACE A.G. et SARNOFF S.J.: Effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on conduction in the heart.- *Circulation Res.*, 1964, 14, 86-92.
- WATANABE Y. et DREIFUS L.S.: Newer concepts in the genesis of cardiac arrhythmias.- *Amer.Heart J.*, 1968, 76, 114-135.
- WEIDMANN S.: The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium carrying system.- *J.Physiol.Lond.*, 1955, 127, 213-224.
- WELLENS H.J., SCHINLENBURG R.M. et DUNER D.: Electrical stimulation of the heart in patients with ventricular tachycardia.- *Circulation Res.*, 1972, 46, 216-226.
- WENCHEBACH K.F.: Beitrage zur Kenntniss der menschlichen Hertz-tätigkeit.- *Arch.Anat.Physiol.*, 1907, 1, 1.
- WEST T.C.: Effects of chronotropic influences on subthreshold oscillations in the sino-atrial node. In: The specialized tissues of the heart.- Ed.Elsevier, Amsterdam, 1961, 81.
- WIT A.L., DAMATO A.N., WEISS M.B. et STEINER C.: Phenomenon of the gap in atrio-ventricular conduction in the human heart.- *Circulation Res.*, 1970, 27, 679-689.
- YAMAGISHI S. et SANO T.: Effect of tetrotoxin on the pacemaker action potential of the sinus node.- *Proc.Jap.Acad.*, 1966, 42, 1194.

